

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

INSULIN- UND PROINSULINSEKRETION NACH
INTRAVENÖSER GABE VON TOLBUTAMID,
GLISOXEPID UND GLIBENCLAMID IN
AEQUIPOTENTEN DOSEN (ED 30)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

GERDA SCHUMANN, geb. Schaper
aus Sarstedt/Hildesheim

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

INSULIN- UND PROINSULINSEKRETION NACH
INTRAVENÖSER GABE VON TOLBUTAMID,
GLISOXEPID UND GLIBENCLAMID IN
AEQUIPOTENTEN DOSEN (ED 30)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

GERDA SCHUMANN, geb. Schaper
aus Sarstedt/Hildesheim

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 15.7.1977...
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Priv. Doz. Dr. med. L. Hausmann
Correferent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

I n h a l t

	Seite
I Einleitung	1
1. Diabetestherapie	1
2. Entwicklung der Sulfonylharnstoffe . .	3
3. Anwendung der Sulfonylharnstoff- derivate	6
4. Untersuchungen zur Wirksamkeit ver- schiedener Sulfonylharnstoffderivate .	8
5. Proinsulin	11
6. Fragestellung	15
II Methodik	16
1. Patientengut	16
2. Charakterisierung der angewandten Substanzen	17
3. Versuchsbedingungen	18
4. Bestimmungsmethoden	19
4.1 Glucose	19
4.2 Insulin	19
4.3 Proinsulin	21
5. Statistische Berechnung	23
III Ergebnisse	25
1. Tabellen und graphische Darstellungen	25
2. Beschreibung der Ergebnisse	52

2.1	Glucosespiegel nach Verabreichung von	52
2.1.1	Tolbutamid	52
2.1.2	Glisoxepid	52
2.1.3	Glibenclamid	53
2.2	Insulinsekretion nach Verabreichung von	53
2.2.1	Tolbutamid	53
2.2.2	Glisoxepid	54
2.2.3	Glibenclamid	54
2.3	Proinsulinsekretion nach Gabe von . .	55
2.3.1	Tolbutamid	55
2.3.2	Glisoxepid	55
2.3.3	Glibenclamid	56
2.4	Prozentualer Anteil des Proinsulins am Gesamtinsulin nach Verabreichung von	56
2.4.1	Tolbutamid	56
2.4.2	Glisoxepid	57
2.4.3	Glibenclamid	58
2.5	Gesamtfläche und Anstiegsfläche des sezernierten Insulins nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Gliben- clamid	58
2.6	Gesamt- und Anstiegsfläche des sezer- nierten Proinsulins nach Gabe von Tol- butamid, Glisoxepid und Glibenclamid	59

2.7	Glucosegesamt- und Anstiegsfläche nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	60
2.8	Berechnung der mittleren Glucose- senkung, des mittleren Insulin- und Proinsulinanstiegs nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	60
2.8.1	Mittlere prozentuale Glucosesenkung	61
2.9	Mittlerer Insulinanstieg nach Verab- reichung von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	61
2.10	Mittlerer Proinsulinanstieg nach Verab- reichung von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	61
V	Diskussion	63
1.	Einleitung	63
2.	Insulinsekretion nach i.v. Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid im Vergleich mit der Literatur	64
3.	Glucosesenkung nach i.v. Gabe von Tol- butamid, Glisoxepid und Glibenclamid im Vergleich mit der Literatur	68
4.	Proinsulinsekretion nach i.v. Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	74
VI	Zusammenfassung	83
VII	Literaturverzeichnis	86

Abb. 1	Primärstruktur des Schweineproinsulins	12
Abb. 2	Aminosäuresequenz des C-Peptids vom Menschen	13
Abb. 3	Insulin (IMI) - Proinsulin (IMP) - Sekretion und prozentualer Proinsulinanteil, bezogen auf das Gesamtinsulin (IMP %) nach intravenöser Verabreichung von 7,5 mg/kg Tolbutamid	46
Abb. 4	Insulin (IMI) - Proinsulin (IMP) - Sekretion und prozentualer Proinsulinanteil am Gesamtinsulin (IMP %) nach intravenöser Verabreichung von 0,02 mg/kg Glisoxepid	47
Abb. 5	Insulin (IMI) - Proinsulin (IMP) - Sekretion und prozentualer Proinsulinanteil, bezogen auf das Gesamtinsulin (IMP %) nach intravenöser Verabreichung von 0,006 mg/kg Glibenclamid	48
Abb. 6	Insulin (IMI) - Proinsulin (IMP) - Sekretion und Glucosesenkung (Glu %) nach intravenöser Gabe von 7,5 mg/kg Tolbutamid, 0,02 mg/kg Glisoxepid und 0,006 mg/kg Glibenclamid	49
Abb. 7	Gesamt- und Anstiegsflächen (Δ -Fläche) für Insulin (IMI), Proinsulin (IMP) und Glucose (Glu) nach intravenöser Gabe von Tolbutamid (7,5 mg/kg), Glisoxepid (0,02 mg/kg) und Glibenclamid (0,006 mg/kg)	50

Abb. 8	Mittlere Glucosesenkung, mittlerer Insulinanstieg und mitt- lerer Proinsulinanstieg nach intra- venöser Gabe von Tolbutamid (7,5 mg/kg), Glisoxepid (0,02 mg/kg) und Glibencla- mid (0,006 mg/kg)	51
--------	--	----

Tab. 1	Verbindungen der Sulfonamid- und Sulfonylharnstoffreihe und übliche Tagesdosis der einzelnen Substanzen . . .	5
Tab. 2	Versuchspersonen	16
Tab. 3	Glucosemittelwerte und Standardabweichung (sem) nach Gabe von Tolbutamid, Gliso- xepid und Glibenclamid	25
Tab. 4	Prozentuale Glucosesenkung nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid, Glibenclamid . . .	26
Tab. 5	Insulinmittelwerte und Standardabwei- chung (sem) nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	27
Tab. 6	Proinsulinmittelwerte und Standardabwei- chung nach Gabe von Tolbutamid, Gliso- xepid, Glibenclamid	28
Tab. 7	Prozentualer Anteil des Proinsulins am Gesamtinsulin nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	29
Tab. 8	Gesamtinsulinfläche und Anstiegsfläche (Δ -Fläche) nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	30
Tab. 9	Gesamtproinsulinfläche und Anstiegsfläche (Δ -Fläche) nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	30
Tab. 10	Glucosegesamtfläche und Anstiegsfläche (Δ -Fläche) nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	31

Tab.11	Mittlere Glucosesenkung nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Gliben- clamid	32
Tab.12	Mittlerer Insulinanstieg nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid .	32
Tab.13	Mittlerer Proinsulinanstieg nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Gliben- clamid	33
Tab.14	Einzelwerte der 12 Probanden nach i.v. Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid in äquipotenten Dosen (ED 30)	34
Tab.15	Bildung des Quotienten aus Blutzucker- senkung und Insulinanstieg	72
Tab.16	Insulin- und Glucosegesamtflächen nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	72
Tab.17	Gesamtinsulinfläche und maximale Blut- zuckersenkung nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid	73
Tab.18	Zeitliche Zuordnung der Insulin- und Proinsulinsekretionsmaxima	76

I Einleitung

1. Diabetestherapie

Von MERING und MINKOWSKI wurde im Jahre 1889 erstmals durch Pankreasexstirpation beim Hund der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Bauchspeicheldrüsenfunktion dargestellt. Aber erst dreißig Jahre später konnte das auf den Blutzuckerspiegel wirksame Hormon des Pankreas, das Insulin, in die Therapie des Diabetes mellitus eingeführt werden.

Der Breslauer Internist ZÜLZER hatte zwar im Jahre 1909 eine Extraktion des Pankreas mittels Alkohol vorgenommen und diesen Extrakt als Medikament zur Behandlung des Diabetes mellitus eingesetzt. Es traten bei Verabreichung jedoch so starke Nebenwirkungen auf, wie Kollaps, Blutdruckabfall, Schweißausbruch und Hyperthermie, daß er weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet einstellte. Erst BANTING und BEST (2) behandelten im Jahre 1922 erfolgreich einen schwer kachektischen 14-jährigen Jungen mit einem sauren äthanolischen Pankreasextrakt.

Im Jahre 1926 wurde erstmals das Insulin in kristalliner Form von ABEL (1) gewonnen.

Aber erst in den Jahren 1945 - 1955 konnte von SANGER und seiner Arbeitsgruppe die Molekularstruktur

des Insulins aufgeklärt werden. Sie fanden heraus, daß das Insulin ein Protein mit dem Molekulargewicht von etwa 6000 ist, das aus zwei Aminosäureketten besteht, die durch Disulfidbrücken untereinander verbunden sind.

1966 gelang es amerikanischen, unabhängig davon chinesischen und dann deutschen Chemikern sowohl die Aminosäuresequenz des Insulins vom Schaf als auch vom Menschen zu synthetisieren (23).

1930 wurde erstmals die blutzuckersenkende Fähigkeit der Sulfonamide durch RUIZ et al (40) entdeckt.

LOUBATIERE (27) erkannte 1942 durch seine Untersuchungen, daß Sulfonamide eine betastimulierende Wirkung besitzen. FRANKE und FUCHS (10) entdeckten 1955 bei der Prüfung der bakteriostatisch wirkenden Substanz Carbutamid durch Zufall die Nebenwirkung dieser Verbindung, nämlich den Blutzucker zu senken.

Vor der Entdeckung des Insulins und vor der Einführung der Sulfonylharnstoffe in die Therapie des Diabetes mellitus bestand die Therapie ausschließlich in der Einhaltung einer kohlenhydrat- und kalorienarmen Diät.

Die Diät ist auch heute noch ein entscheidender Faktor in der Diabetestherapie umso mehr, als heute eine immer steigende Zahl von Diabetikern beobachtet wird, die durch ständige Überernährung und mangelnde körperliche Aktivität ihre Krankheit erworben haben.

Ein dauerhafter Erfolg konnte mit Diät nur bei Fällen mit einem geringen Insulinmangel oder bei stark übergewichtigen Erwachsenenenddiabetikern erzielt werden.

Ketoacidotische Stoffwechsellagen, Coma, juveniler Mangeldiabetes konnten erst mit Insulin erfolgreich behandelt werden.

Als im Jahre 1955 die blutzuckersenkende Wirkung des Carbutamid entdeckt wurde und therapeutisch in die Diabetestherapie eingesetzt werden konnte, wurde der Grundstein für eine dritte Therapiemöglichkeit gelegt.

2. Entwicklung der Sulfonylharnstoffe

Nach der Entdeckung des Carbutamids sind eine Fülle von Verbindungen vom Sulfonylharnstofftyp synthetisiert worden und auf ihre Wirksamkeit untersucht worden. Alle diese Substanzen leiten sich chemisch von folgendem Grundgerüst ab:



Eine Übersicht über diese Verbindungen gibt die Tabelle 1.

Wird der Rest A oder B durch verschiedene Substi-

tuenten ersetzt, so ergeben sich die in Tabelle 1 dargestellten verschiedenen Sulfonylharnstoffe mit unterschiedlicher Wirksamkeit. Die Wirksamkeit erhöht sich, bezogen auf die Wirksamkeit von Tolbutamid, wenn der Rest A durch ein Halogenatom (Chlorpropamid) oder einen Acylaminoalkylrest (Glibenclamid) und/oder für den Rest B ein cycloaliphatischer Rest (Glibornurid, Glibenclamid) eingeführt wird.

Man spricht auf Grund der unterschiedlichen Potenz dieser Verbindungen von den Sulfonylharnstoffderivaten der 1. und 2. Generation.

Zu den Präparaten der 1. Generation zählt man die im Grammbereich wirksamen Medikamente wie Tolbutamid (Rastinon^R), Carbutamid (Nadisan^R, Invenol^R), Glycodiazin (Redul^R), Chlorpropamid (Diabetoral^R).

Zu den Sulfonylharnstoffen der 2. Generation gehören die im Milligrammbereich wirksamen Verbindungen wie Glibenclamid (Euglucon^R), Glibornurid (Glutril^R), Glisoxepid (Pro-Diaban^R) und das Gliquidone (Glurenorm^R).

übliche
Tagesdosis

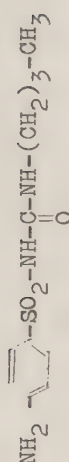
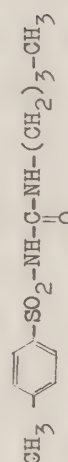
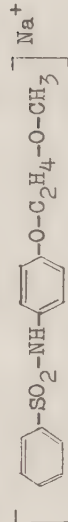
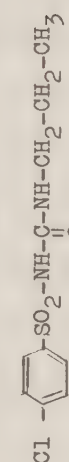
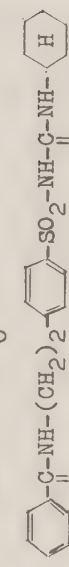
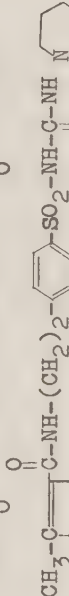
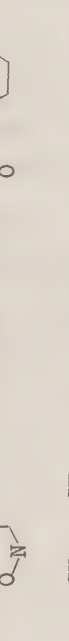
Carbutamid	Invenol Nadisan		0,5 - 1,5 g
Tolbutamid	Rastinon Artosin		0,5 - 2,0 g
Glycodiazin	Redul		0,5 - 2,0 g
Chlorpropamid	Diabetoral		0,125 - 0,5 g
Glibenclamid	Euglucon 5		0,0025 - 0,015 g
Glisoxepid	Pro-Diaban		0,002 - 0,012 g
Gliquidone	Glurenorm		0,015 - 0,09 g

Tabelle 1 : Verbindungen der Sulfonamid- und Sulfonharnstoffreihe
und übliche Tagesdosis der einzelnen Substanzen.

3. Anwendung der Sulfonylharnstoffe

Wie an Versuchen gezeigt werden konnte, ist die Wirkung der Sulfonylharnstoffe an noch funktionierenden β -Zellen des Pankreas gebunden.

Vereinbarungsgemäß ist der Erwachsenenenddiabetes heute als eine Stoffwechselkrankheit definiert, die durch einen relativen oder absoluten Insulinmangel bedingt ist. Die klinische Anwendung der Sulfonylharnstoffe wurde zu Anfang häufig zu großzügig gehandhabt. 75-80 % der Erwachsenenenddiabetiker sind übergewichtig und bei 65 % der adipösen Diabetiker besteht eine verminderte Insulinempfindlichkeit des peripheren Fettgewebes (Insulinresistenz) (25). So wurden zu häufig Adipöse mit Sulfonylharnstoffen behandelt, obwohl eine Reduktion der Fettmassen den Insulinbedarf sicherlich gesenkt hätte und somit das Mißverhältnis zwischen Insulinausschüttung und Insulinbedarf normalisiert hätte.

Die hypertrophen Fettzellen der Adipösen brauchen mehr Insulin, um einerseits die Lipogenese zu fördern, andererseits die Lipolyse zu bremsen. Die Peripherie reagiert außerdem weniger empfindlich auf Insulin, es entwickelt sich eine sogenannte Insulinresistenz (25).

Als Indikation und Kontraindikation bei der Diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffen sind nach K. SCHÖFFLING empfohlen worden:

1. Indikationen:

- a) Umstellung von einer erfolglosen Behandlung mit Diät und Gewichtsreduktion.
- b) Umstellung von einer Behandlung mit relativ geringen Mengen an Insulin bei älteren Diabetikern.
- c) Schwierigkeiten mit der Insulinapplikation (wie Katarakt, andere Sehstörungen, Zerebralsklerose), sofern nicht eine absolute Insulinabhängigkeit besteht.
- d) Insulinallergie, Insulinresistenz.
- e) Insulin - Lipodystrophie (als Behandlungsversuch).
- f) Diätetisch einstellbarer Diabetes bei Belastungen wie Infektionen, Operationen.

2. Kontraindikationen:

- a) Jugendlicher Diabetes
- b) Diabetisches Koma, Stoffwechselentgleisung mit Ketoacidose
- c) Niereninsuffizienz
- d) Schwangerschaft

3. Relative Kontraindikationen

- a) Sulfonamidbedürftige Patienten mit schweren Infektionen
- b) Allergische Reaktionen gegenüber einem Sulfonamidpräparat
- c) Niereninsuffizienz geringen Grades, Leberinsuffizienz

Die Indikation für den Erwachsenenenddiabetiker ergibt sich somit jenseits des 35. - 40. Lebensjahres. Außerdem sollten die Sulfonylharnstoffe erst dann verabreicht werden, wenn eine Gewichtsreduktion möglichst bis zum Normgewicht erreicht ist und immer noch keine befriedigende Stoffwechsellaage vorliegt.

4. Untersuchungen zur Bestimmung der Wirksamkeit verschiedener Sul- fonylharnstoffderivate

Es ist bekannt, daß die Sulfonylharnstoffe nach oraler und intravenöser Applikation über eine Stimulierung von β -adrenergen Fasern einen betacytotropen Effekt aufweisen, was zu einer vermehrten Ausschüttung des in der β -Zelle gespeicherten Insulins führt und somit den Insulinspiegel im Blut

verändert. Die Höhe des Insulinspiegels und die Gesamtmenge an sezerniertem Insulin ist nun abhängig von der angewandten Dosis, der Applikationsform und der Potenz des Sulfonylharnstoffes. So hat sich gezeigt, daß jedes Medikament nur in einem bestimmten Dosierungsbereich sinnvoll eingesetzt werden sollte. Eine Erhöhung der Dosierung über einen bestimmten Bereich hinaus ergibt keine größere Blutzucker-Senkung mehr und erhöht nur die Nebenwirkungsquote.

Als weiteres wichtiges Kriterium der Wirksamkeitsuntersuchung der Sulfonylharnstoffe gilt die durch die Insulinausschüttung bewirkte Veränderung des Blutglucosespiegels. Es stehen also zwei Kriterien zur Wirksamkeitsuntersuchung zur Verfügung:

- 1) die Insulinausschüttung
- 2) die Glucosesenkung

Es sind zahlreiche Untersuchungen beschrieben worden, die zum Ziel hatten, die Insulinsekretionsdynamik und die Veränderung des Blutglucosespiegels nach den verschiedenen Sulfonylharnstoffderivaten, nach unterschiedlichen Dosierungen und an verschiedenen Patientenkollektiven zu bestimmen (4, 15, 17, 18).

Es wurden Dosis-Wirkungsbeziehungen aufgestellt, aus denen man ersehen konnte, welche Beziehung zwischen eingesetzter Sulfonylharnstoffdosis und erfolgter Blutzuckersenkung besteht.

So spricht man von Schwellendosis und Höchstdosis der Sulfonylharnstoffe. Die Schwellendosis gibt den Dosierungsbereich an, in dem eine meßbare Blutzuckersenkung erfolgt. Die Blutzuckersenkung sollte mindestens 10 - 15 % vom Ausgangswert betragen (3).

Um die Insulinsekretionsdynamik und die Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf den Blutzuckerspiegel der verschiedenen Sulfonylharnstoffe vergleichen zu können, schlugen FRERICHs und PULS bei der oralen Anwendung (11) und SCHÖFFLING (41) bei i.v. Verabreichung vor, von äquipotenten Dosen, d.h. Dosierungen, die gleiche Blutzuckersenkungen hervorrufen, auszugehen.

Diese Arbeitsgruppe ermittelte anhand von Experimenten an gesunden Versuchspersonen Dosiswirkungsbeziehungen für die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glisoxepid, Tolbutamid und Glibornurid.

Um eine mögliche Hypoglykämie einerseits zu vermeiden, andererseits um im therapeutischen und meßbaren Bereich zu bleiben, gingen sie von einer Dosis aus, die eine 30 %ige Senkung des Blutzuckers, bezogen auf den Ausgangswert, bewirken (ED 30). Für die o.g. Sulfonylharnstoffe wurden folgende Dosierungen ermittelt:

Glibenclamid : 0,006 mg/kg/KG

Glisoxepid : 0,02 mg/kg/KG

Tolbutamid : 7,5 mg/kg/KG

5. Proinsulin

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde die Biosynthese des Insulins eingehend am Hunde- und Rattenpankreas erforscht. Die Insulinbiosynthese am menschlichen Pankreas wurde im Jahre 1965 erstmals von STEINER (17) an einem menschlichen Inselzelltumor untersucht. Durch Tritiummarkiertes Phenylalanin und Leucin identifizierte er nicht nur markiertes menschliches Insulin, sondern fand außerdem ein größeres Protein, das eine höhere spezifische Aktivität als Insulin aufwies. Dieses größere Protein wurde durch Insulinantikörper stark gebunden und durch Inkubation mit Trypsin in eine Komponente umgewandelt, die von Insulin nicht mehr unterscheidbar war. Da es den gleichen aminoendständigen Rest (Phenylalanin) wie die Insulin-B-Kette aufwies, nahm STEINER an, daß es sich um eine einkettige Vorstufe des Insulins handelte, die mit der B-Kettensequenz der Aminosäuren am aminoendständigen Rest des Insulins beginnt,

von einem ziemlich großen, unbekannten Polypeptidsegment gefolgt wird und mit der A-Kettensequenz endet (47).

Diese Vorstufe, die als Proinsulin identifiziert werden konnte, wurde später in handelsüblichen Präparaten wieder entdeckt, die aus Schweine- und Rinderpankreas gewonnen wurden. Dem Proinsulin werden die antigenen Eigenschaften, die in Form der Antikörperbildung als unerwünschte Nebenwirkung bei der Insulintherapie auftreten, im wesentlichen zugesprochen. Aus diesem Grund ist man seit ca. zwei Jahren bemüht, proinsulinfreies Insulin herzustellen.

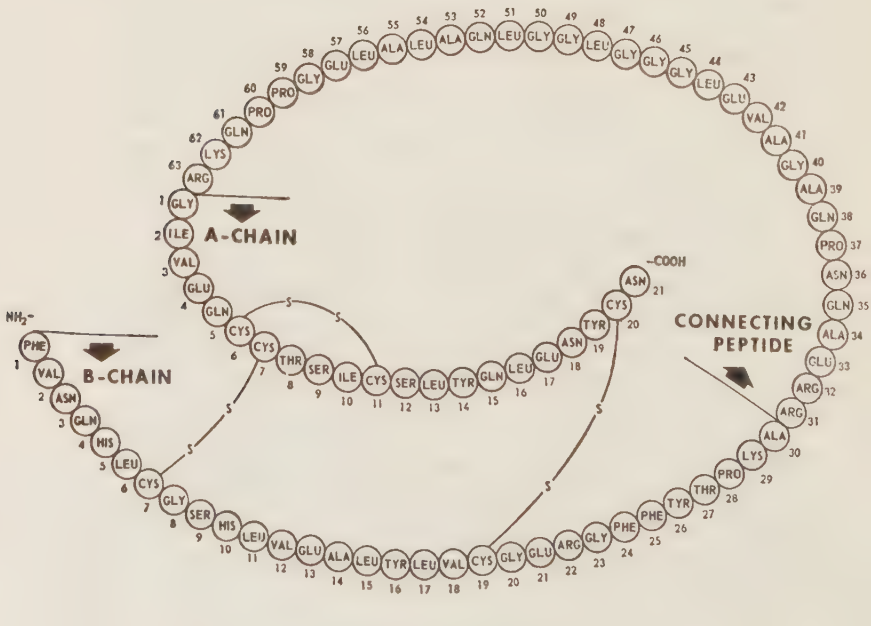


Abb. 1: Primärstruktur des Schweineproinsulins

STEINER (47) konnte anhand seiner Experimente die subzelluläre Organisation der Biosynthese des Insulins darstellen. So gelang ihm der Beweis dafür, daß die Umwandlung des Proinsulins in das Insulin durch Abspaltung des C-Peptids in den Sekretgranula oder in dem Golgi-Apparat der β -Zelle erfolgt. Weiterhin gelang ihm der Beweis, daß Trypsin und die Carboxypeptidase B die Spaltung des Proinsulins in intaktes Insulin und das C-Peptid bewirken. Die Zusammensetzung des C-Peptids ist durch die Bestimmung der Aminosäuresequenz bekannt. Es besteht aus 31 Aminosäuren folgender Sequenz:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Glu-	Ala-	Glu-	Asp-	Leu-	Glu-	Val-	Gly-	Glu-	Val-	Glu-
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Leu-	Gly-	Gly-	Gly-	Pro-	Gly-	Ala-	Gly-	Ser-	Leu-	Glu-
23	24	25	26	27	28	29	30	31		
Pro-	Leu-	Ala-	Leu-	Glu-	Gly-	Ser-	Leu-	Glu		

Abb. 2: Aminosäuresequenz des C-Peptids vom Menschen

Da sich die Bildung des Insulins mittels eines enzymatischen Prozesses aus einer Vorstufe vollzieht, diskutiert DUCKWORTH (8) die Möglichkeit, daß dieser Schritt der Umwandlung durch angeborene Defekte krankhaft verändert ist.

Eine mögliche Entstehungsursache des Diabetes mellitus könnte also in einem Enzymdefekt zu suchen sein. Der hohe Proinsulinspiegel bei jugendlichen Diabetikern (8)(DUCKWORTH) würde diese These unterstützen. Eine andere Hypothese der Diabetesentstehung ist die Annahme einer Punktmutation des Gens, das für die Struktur des Hormons, in diesem Falle des Insulins, verantwortlich ist. Einige Untersuchungen weisen auf solche Veränderungen des Insulins hin. So fanden O'BRIEN et al (39) bei Diabetikern, daß das Pankreas- und Plasma-Insulin bei verschiedenen biologischen Testen weniger wirksam war, als bei Nicht-Diabetikern. Die immunologischen Teste wiesen keine Unterschiede auf. Bei der Strukturanalyse von Insulinen aus sechs Bauchspeicheldrüsen von Diabetikern konnten KIMMEL und POLLACK (24) wiederum keine Anomalien der Struktur feststellen.

Aus diesen verschiedenen Meinungen und Möglichkeiten geht hervor, daß der eigentliche pathologische Mechanismus, der zur Manifestation des Diabetes führt, noch nicht eindeutig geklärt ist. So ist auch die Rolle des Proinsulins als Zwischenprodukt der Insulinsynthese sowohl bei der Diabetesentstehung als auch bei gesunden Menschen noch unklar und bedarf weiterer Forschung.

6. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, folgende Bestimmungen durchzuführen:

- a) die Bestimmung der nach i.v. Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid sezernierten Insulin- und Proinsulinmenge und der erfolgten Blutglucosesenkung
- b) die Bestimmung der über den Gesamtbeobachtungszeitraum von 120 Min. ausgeschütteten Gesamtmenge an Insulin, Proinsulin und Blutzucker nach i.v. Gabe der o.g. Sulfonylharnstoffe.
Weiterhin soll geklärt werden,
- c) wie die prozentuale Blutzuckersenkung mit der sezernierten Insulin- und Proinsulinmenge korreliert;
- d) ob die Insulin- und Proinsulinsekretionsdynamik der einzelnen Sulfonylharnstoffe Unterschiede aufweisen;
- e) ob möglicherweise unterschiedlich hohe Proinsulinausschüttungen einen Einfluß auf die Blutzuckersenkung bewirken.
- f) Folgende Berechnungen sollen durchgeführt werden:
 - 1) Mittlere Glucosesenkung
 - 2) mittlere Insulinausschüttung
 - 3) mittlere Proinsulinausschüttungnach Verabreichung von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid in äquipotenten Dosen (ED 30)

II Methodik

1. Patientengut

An 12 Personen, acht Frauen und vier Männern, bei denen kein Diabetes mellitus bestand, wurden jeweils drei verschiedene Belastungen durchgeführt.

	Name	Alter	Geschl.	Gewicht kg	Größe cm
1	E.S.	50	weibl.	57	161
2	H.H.	48	männl.	82	187
3	C.C.	55	weibl.	68	162
4	S.T.	30	weibl.	68	165
5	M.K.	56	weibl.	80	170
6	B.S.	27	männl.	74	184
7	D.R.	20	weibl.	42,6	163
8	H.S.	50	männl.	56,2	160
9	H.E.	32	männl.	94,5	185
10	M.R.	52	weibl.	88,6	160
11	M.U.	70	weibl.	78	162
12	M.N.	60	weibl.	91	170

Tabelle 2: Versuchspersonen

Jede Versuchsperson erhielt als einmalige intravenöse Injektion 1) Tolbutamid, 2) Glisoxepid, 3) Glibenclamid in folgender Dosierung:

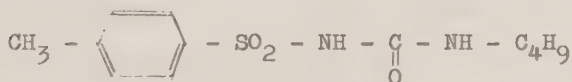
Tolbutamid:	7,5 mg/kg/KG
Glisoxepid:	0,02 mg/kg/KG
Glibenclamid:	0,006 mg/kg/KG

Die Reihenfolge des Sulfonylharnstoffes wurde randomisiert.

2. Charakterisierung der angewandten

Substanzen

Diese drei Substanzen leiten sich alle vom Sulfonylharnstoffgrundgerüst ab, wie sich stark vereinfacht an der Formel des Tolbutamids darstellen läßt:



Ersetzt man die p-ständige Methylgruppe durch einen Acylaminoalkylrest und die Butylgruppe durch einen sterisch anspruchsvolleren zyklonaliphatischen Rest, so gelangt man zu pharmakologisch wirksameren Verbindungen, wie dem Glibenclamid und Glisoxepid. Die Strukturformeln für Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid sind in Tabelle 1 dargestellt.

3. Versuchsbedingungen

Die Reihenfolge der Belastungen wurde randomisiert, um eine gegenseitige Beeinflussung der Sulfonylharnstoffe auf die Insulin- und Proinsulinfreisetzung zu verhindern. Zwischen den jeweiligen Belastungen lag mindestens ein Zeitraum von 48 Stunden. Die Behandlung erfolgte morgens nach einer zwölfstündigen Nüchternperiode am liegenden, nüchternen Patienten.

Vor Verabreichung des Sulfonylharnstoffpräparates wurde dem Probanden Blut zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers und des Insulin- und Proinsulinausgangswertes abgenommen. Dann erfolgte die intravenöse Applikation des Sulfonylharnstoffderivates. Es wurde langsam über einen Zeitraum von zwei bis drei Minuten injiziert. Anschließend wurde exakt nach zwei, fünf, acht, zehn, zwanzig, vierzig, sechzig, neunzig und hundertzwanzig Minuten mittels einer Braunüle Venenblut aus der Kubitalvene entnommen. Zu jedem Zeitpunkt wurde der Blutzucker, das Insulin und Proinsulin bestimmt. Die Blutglucose wurde sofort nach der Blutentnahme aus dem Vollblut gemessen. Nach Zentrifugieren des verbleibenden Blutes wurde das Serum bei minus 30° Celsius tiefgefroren und daraus später Insulin- und Proinsulin bestimmt.

4. Bestimmungsmethoden

4.1 Glucosebestimmung

Der Blutzucker wurde nach der o-Toluidin-Methode im Auto-Analyzer bestimmt (44).

4.2 Radioimmunologische Bestimmung des Seruminsulins(IMI)

Die Insulinbestimmung erfolgte nach der Doppelantikörpermethode in Anlehnung an HALES und RANDLE (14) und nach MORGAN LAZAROW (29).

Insulin läßt sich durch radioaktives Jod (Jod¹³¹ oder Jod¹²⁵) markieren. Das Jod lagert sich bevorzugt an Tyrosinreste, aber auch an die Phenylalaninreste des Insulins an. Durch diese geringen Veränderungen werden die Antigenwirkung und die biologische Aktivität des Insulins nicht wesentlich beeinflusst, zumindest wenn nicht mehr als ein oder zwei Jodatome pro Molekül Insulin angelagert werden. Wenn man eine genau definierte Menge von Insulinantikörpern mit einer ebenfalls genau definierten Menge von markiertem Insulin versetzt, bildet sich in entsprechendem Verhältnis ein Komplex aus markiertem Insulin und Insulinantikörpern. Dabei handelt es sich um eine nicht sehr feste, noch dissoziierende Verbindung.

Durch anschließend hinzugefügtes, nicht markiertes Insulin oder insulinhaltiges Serum (Probe) wird markiertes Insulin aus der Antikörperbindung verdrängt. Die Menge des aus dem Antikörperkomplex verdrängten markierten Insulins ist ein Maß für das zugesetzte, nicht markierte Insulin; man muß nun noch den Antikörperkomplex vom freien Insulin trennen. Dies wird durch einen in IBR (Insulin-Bindungs-Reagenz) enthaltenen, zweiten unspezifischen präzipitierenden Antikörper gegen Serumglobulin, der den Insulin-Insulinantikörperkomplex ausfällt, erreicht. Das Präzipitat wird dann z.B. durch Filtration von dem freibleibenden Insulin getrennt und seine Radioaktivität gemessen. Die Verminderung des abfiltrierten Niederschlages (Insulin-Insulinantikörperkomplex und Antikörper gegen Seruminsulin) ist ein Maß für das zu bestimmende Insulin, da dieses das markierte Insulin aus seinem Antigen-Antikörperkomplex verdrängt hat (21).

In unserem Test wurde das Seruminsulin bestimmt mit einem "Insulin-Immuno-Assay-Kit" der Firma Amersham, die ein durch einen zweiten Antikörper gefälltes Insulin-Bindungs-Reagenz (IBR), radio-markiertes Insulin und standardisiertes Humaninsulin enthält.

Durchführung der Bestimmung

100 Mikroliter einer bereits vorpräzipitierten Insulinantikörpers vom Schwein werden mit 100 Mikroliter Serum und 25 μ g Jod-125-Rinderinsulin (Insulin-Immunkit der Fa. Amersham) sechs Stunden inkubiert. Das präzipitierte, an Antikörper gebundene Jod-125-Insulin wird vom freien Jod-125-Insulin durch Filtration mit einem Zellulose-Acetat-Filter im Beisein eines Humanalbumin-Puffers abgetrennt. Die Radioaktivität des Präzipitates wird mit dem Flüssigkeitsszintillationszähler (Tricarb 3375 der Fa. Packard) gemessen. Als Standard wird ein Humaninsulin der Fa. Amersham verwendet.

4.3 Radioimmunologische Bestimmung des Proinsulins im Serum (ISP)

Da bei der immunologischen Bestimmung des Insulins Insulin und Proinsulin mit dem gleichen Antikörper reagieren (für das Proinsulin ist noch kein spezifisch reagierender Antikörper bekannt), ist zur genauen Bestimmung beider Teile eine vorherige Trennung nötig. Am häufigsten wurde bisher das Proinsulin nach der säulenchromatischen Trennung von Insulin gemessen. Dabei wurde nach Alkoholextraktion und Auftrennung von Insulin und Proinsulin über

Sephadex^R die Aktivität jeder einzelnen Fraktion radioimmunologisch erfaßt (38). Eine einfachere und weniger zeitraubende Methode stellt die Messung des Proinsulins nach enzymatischem Abbau des Insulins mittels einer insulinspezifischen Protease dar (21). Diese Protease spaltet selektiv das Insulin in radioimmunologisch nicht mehr nachweisbare Spaltprodukte. Nach der Inkubation mit dem Enzym wird das nicht angegriffene Proinsulin radioimmunologisch wie das Insulin gemessen.

Durchführung der Bestimmung
nach der ISP-Methode

100 Mikroliter der zu messenden Probe werden mit 25 Mikroliter der "Insulin abbauenden Protease" versetzt. Nach einer zwanzigminütigen Inkubation bei 37° Celsius wird die Reaktion durch 25 μ l einer 0,01 m-Äthylmaleinimidlösung (NEM) beendet. Das im Ansatz verbleibende Proinsulin wird, wie bereits beschrieben, radioimmunologisch bestimmt.

5. Statistische Berechnung

Zu jedem Abnahmezeitpunkt wurden die arithmetischen Mittelwerte von Glucose, Proinsulin und Insulin ermittelt:

$$S_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x)^2}{n-1}}$$

$$\bar{x} = \frac{\sum (\bar{x} - x)^2}{n-1}$$

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$\bar{x}$ = Mittelwert

S_x = Standardabweichung

x = Nennwert

$S_{\bar{x}}$ = sem, Standardabweichung
des Mittelwertes

Der Vergleich zweier Mittelwerte erfolgte nach dem t-Test für zwei Stichproben:

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{S \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}}$$

Nach den Signifikanzschranken der Student-Verteilung liegt eine Signifikanz dann vor, wenn

$$\alpha = < 5\%$$

Alle Ergebnisse wurden anhand von Kurven graphisch dargestellt. Es wurden die Flächen und Anstiegsflächen unter den Kurven der drei genannten Parameter Glucose, Insulin und Proinsulin berechnet und ebenfalls graphisch dargestellt.

Weiterhin wurde die mittlere prozentuale Glucosesenkung und der mittlere Proinsulin- und Insulinanstieg berechnet, indem für jede Substanz das

arithmetische Mittel aller Insulin- und Proinsulinanstiege, bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert, ermittelt wurde. Zur Bestimmung der mittleren Glucosesenkung wurde das arithmetische Mittel aller prozentualen Glucosesenkungen, bezogen auf den Ausgangswert, errechnet.

III Ergebnisse

1. Tabellen und graphische Darstellungen

Tolbutamid			Glisoxepid		Glibenclamid	
t Min	$\bar{x}$	sem	$\bar{x}$	sem	$\bar{x}$	sem
0	85,1	2,759	84,0	2,766	83,8	3,325
2	83,6	3,149	81,5	3,014	82,8	3,367
5	82,8	2,982	78,7	2,821	81,4	3,304
8	76,8	3,416	76,4	3,216	80,0	3,233
10	73,3	3,742	70,3	3,816	78,9	3,046
20	64,7	4,392	61,5	4,960	74,8	3,160
40	62,6	3,677	56,9	4,220	67,5	2,712
60	64,1	3,004	60,5	3,211	65,8	3,140
90	70,8	3,453	63,8	3,633	72,1	3,173
120	73,8	2,637	69,6	3,173	75,2	3,126

Tabelle 3: Glucosemittelwerte und Standardabweichung (sem) nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid, Glibenclamid

	Tolbutamid	Glisoxepid	Glibenclamid
t Min	$\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{x}$
2	1,5	2,97	1,19
5	2,7	6,3	2,86
8	9,75	9,0	4,53
10	13,86	16,3	5,84
20	23,97	26,78	10,73
40	26,43	32,26	19,45
60	24,67	27,97	21,47
90	16,80	24,04	13,96
120	13,27	17,14	10,26

Tabelle 4: Prozentuale Glucosesenkung und Standardabweichung nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid, Glibenclamid

t Min	Tolbutamid		Glisoxepid		Glibenclamid	
	$\bar{x}$	sem	$\bar{x}$	sem	$\bar{x}$	sem
0	20,0	1,097	19,8	1,197	18,3	0,760
2	70,5	7,55	60,8	8,902	21,0	0,884
5	61,6	8,028	67,0	9,339	25,1	1,054
8	46,5	6,435	57,4	7,662	27,0	0,972
10	40,8	5,760	47,0	7,401	29,1	1,568
20	30,0	6,190	30,7	5,504	32,3	1,941
40	23,2	2,928	21,6	1,973	29,0	3,490
60	20,0	1,136	19,0	1,164	24,0	2,323
90	18,8	0,479	18,0	0,915	21,3	1,678
120	19,1	0,518	17,6	0,890	18,8	0,897

Tabelle 5: Insulinmittelwerte und Standardabweichung nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

	Tolbutamid		Glisoxepid		Glibenclamid	
t Min	$\bar{x}$	sem	$\bar{x}$	sem	$\bar{x}$	sem
0	12,5	0,805	10,9	0,522	11,3	0,750
2	15,1	0,639	14,7	1,683	11,8	0,801
5	17,6	1,343	16,7	1,831	12,0	0,796
8	15,9	1,052	18,7	1,813	13,2	1,059
10	15,3	0,966	17,9	1,627	12,3	0,770
20	13,8	0,334	15,3	1,373	12,8	0,714
40	12,7	0,670	13,7	0,952	11,8	0,752
60	12,5	0,787	11,9	0,747	12,2	0,974
90	11,9	0,839	11,7	0,490	11,4	0,696
120	10,7	0,644	11,8	0,739	11,0	0,687

Tabelle 6: Proinsulinmittelwerte und Standardabweichung nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

	Tolbutamid		Glisoxepid		Glibenclamid	
t Min	$\bar{x}$	sem	$\bar{x}$	sem	$\bar{x}$	sem
0	63,3	3,663	57,4	4,276	61,4	3,352
2	24,1	2,604	27,5	3,162	56,4	3,256
5	32,7	3,560	27,7	3,356	49,2	3,879
8	39,2	3,938	34,5	2,391	49,7	4,465
10	42,3	3,813	42,1	4,076	43,8	3,614
20	56,0	4,845	55,2	3,764	40,5	2,962
40	59,3	4,555	65,4	3,470	44,3	4,063
60	64,6	5,746	63,8	4,291	52,7	3,759
90	63,9	4,581	66,2	3,373	54,9	3,150
120	56,4	3,359	68,9	5,496	59,7	4,261

Tabelle 7: Prozentualer Anteil des Proinsulins
am Gesamtinsulin nach Gabe von Tol-
butamid, Glisoxepid und Glibenclamid

	Gesamtfläche $\mu\text{E} \cdot \text{min} \cdot 10^3$ ml		Fläche $\mu\text{E} \cdot \text{min} \cdot 10^3$ ml	
	$\bar{x}$	sem	$\bar{x}$	sem
Tolbutamid	3004,0	264,312	599,0	192,225
Glisoxepid	2971,5	266,941	596,5	255,657
Glibenclamid	2975,5	226,536	775,5	175,482

Tabelle 8: Gesamtinsulinfläche und Anstiegsfläche (Δ -Fläche) nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

	Gesamtfläche $\mu\text{E} \cdot \text{min} \cdot 10^3$ ml		Fläche $\mu\text{E} \cdot \text{min} \cdot 10^3$ ml	
	$\bar{x}$	sem	$\bar{x}$	sem
Tolbutamid	1524,6	75,03	24,6	68,64
Glisoxepid	1579,4	82,55	269,4	99,576
Glibenclamid	1423,1	77,38	73,1	60,623

Tabelle 9: Gesamtproinsulinfläche und Anstiegsfläche (Δ -Fläche) nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

	Gesamtfläche $\frac{\text{mg} \cdot \text{min} \cdot 10^3}{\text{ml}}$		Fläche $\frac{\text{mg} \cdot \text{min} \cdot 10^3}{\text{ml}}$	
	$\bar{x}$	sem	$\bar{x}$	sem
Tolbutamid	8228,2	338,623	1981,8	146,701
Glisoxepid	7666,4	374,507	2413,6	200,618
Glibenclamid	8625,5	320,736	1434,5	187,886

Tabelle 10: Glucosegesamtfläche und Anstiegsfläche (Δ -Fläche) nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

	Mittlere Glucosesenkung	
	%	
	$\bar{x}$	sem
Tolbutamid	15,0	1,057
Glisoxepid	18,2	1,772
Glibenclamid	9,8	1,021

Tabelle 11: Mittlere Glucosesenkung nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

	Mittlerer Insulinanstieg	
	$\mu\text{E/ml}$	
	$\bar{x}$	sem
Tolbutamid	16,7	3,176
Glisoxepid	17,9	4,237
Glibenclamid	7,0	1,093

Tabelle 12: Mittlerer Insulinanstieg nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

	Mittlerer Proinsulinanstieg	
	μ E/ml	
	$\bar{x}$	sem
Tolbutamid	1,4	0,709
Glisoxepid	3,8	1,112
Glibenclamid	0,8	0,493

Tabelle 13: Mittlerer Proinsulinanstieg
nach Gabe von Tolbutamid,
Glisoxepid und Glibenclamid

Tabelle 14: Einzelwerte der 12 Probanden nach i.v.
Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und
Glibenclamid in äquipotenten Dosen

Pat. I

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	8	9,5	11	12,5	14,5	14,5	10	10	10	7
TIR μ E/ml	15	15	22,5	22	23,5	25,5	23,5	16,5	16	15
Glucose mg %	82	82	80	80	82	64	64	68	78	80
Glisoxepid										
IRP μ E/ml	9	11,5	20	25	20	15	13	12,5	9	8,5
TIR μ E/ml	16	89	92	59	51,5	28	20	19	12	13
Glucose mg %	80	70	65	55	50	30	40	65	70	75
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	9	12	19	24,5	18,5	14	11	9	10	9
TIR μ E/ml	16	74	73,5	44,5	50	18,5	19,5	17,5	17	17,5
Glucose mg %	80	80	80	66	60	40	60	70	80	80

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	10	10	11	10	12	13	12	11	12,5	9
TIR μ E/ml	17	18,5	20	24,5	24,5	26,5	19	19	18	15
Glucose mg %	78	78	74	72	70	66	58	62	68	70
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	11	14,5	14,5	11,5	9,5	12	9,5	9,5	6	7
TIR μ E/ml	19	64	79	48,5	36,5	22,5	20,5	17,5	19	19,5
Glucose mg %	80	76	74	70	64	58	52	60	64	68
Glisoxepid										
IRP μ E/ml	15	16,5	18,5	19	19	15	12,5	9	12,5	9
TIR μ E/ml	18	52,5	66,5	47,5	39	22	20,5	19	19	19
Glucose mg %	70	70	70	68	65	58	50	58	65	70

Pat. III

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	10	13,5	14,5	17	14,5	12	13,5	12	11,5	14,5
TIR μ E/ml	15	22	22	24,5	25	35	23,5	20	18,5	16,5
Glucose mg %	73	70	70	70	70	70	60	55	60	65
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	9,5	15	19	15	13,5	13,5	9,5	11,5	12,5	10,5
TIR μ E/ml	13	35	38,5	31	27,5	21	17	19	17	17
Glucose mg %	85	85	85	85	85	75	60	66	72	72
Glisoxepid										
IRP μ E/ml	10	9	17	16	15	11	11,5	10	10	11,5
TIR μ E/ml	14,5	27,5	32,5	41,5	29,5	17,5	17,5	17,5	15	12,5
Glucose mg %	80	80	80	80	50	45	45	55	50	60

Pat. IV

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	15,5	15,5	20,5	19	18	15	16	16	15	13
TIR μ E/ml	20	85	68,5	48,5	34,5	28	20	20	20	20
Glucose mg %	74	72	72	62	52	45	48	56	68	72
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	6	7	7	12	7	9	7	7	9	10
TIR μ E/ml	17	23	33	35	32,5	32	32	27	22	23
Glucose mg %	65	65	65	65	65	60	55	52	74	78
Glisoxepid										
IRP μ E/ml	12	15,5	15,5	14	13	11	10	12	12	10
TIR μ E/ml	16,5	62,5	75,5	69,5	38	28,5	24,5	19	19	19
Glucose mg %	74	72	72	72	65	46	38	50	48	68

Pat. V

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Glisoxepid										
IRP μ E/ml	10,5	10,5	9	12,5	15,5	13	14	13	14,5	13
TIR μ E/ml	27	56	36	35,5	39	29,5	20	20	20,5	17,5
Glucose mg %	90	85	85	85	85	82	78	70	60	58
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	12,5	11,5	13	12	12,5	12,5	9	11	12	12,5
TIR μ E/ml	17	20	22,5	25,5	26	31,5	27	22	17,5	15
Glucose mg %	90	85	85	85	85	80	80	90	90	90
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	13	13	12	12	14	14,5	14	12,5	13	12,5
TIR μ E/ml	21	59,5	52,3	38,5	38,5	26,5	20,5	17	18	19
Glucose mg %	80	75	75	75	70	70	60	50	50	60

Pat. VI

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	12	14,5	14,5	14,0	14	12	14,5	12	10,5	10
TIR μ E/ml	21,5	58,5	40,5	29	25	22	22,5	22,5	20,5	20,5
Glucose mg %	100	100	100	90	84	78	72	68	88	88
Glisoxepid										
IRP μ E/ml	10	8,5	11	8	8,5	11	12	8	10	10,5
TIR μ E/ml	15,5	35	38,5	29,5	26	16	16,5	18	20	15,5
Glucose mg %	100	100	99	97	89	79	74	85	92	96
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	10,5	10	12	11	10	10,5	10,5	10	10	9,5
TIR μ E/ml	20,5	22,5	24	26,5	38	34,5	31	26,5	25	18
Glucose mg %	100	100	100	94	92	88	80	74	80	88

Pat. VII

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Glisoxepid										
IRP μ E/ml	10	12	21,5	25,5	20,5	19,5	16	11	10	12
TIR μ E/ml	23,5	127,6	129	98	69	39,5	23,5	24,5	24	22,5
Glucose mg %	75	70	68	65	58	45	45	52	58	64
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	11	11,5	10	9	10	10,5	14	12,5	11	10
TIR μ E/ml	16,5	18	28,5	29	29,5	28,5	24,5	17,5	18	20
Glucose mg %	75	75	75	70	70	65	60	58	60	65
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	10,5	13,5	28	18	20,5	14,5	13,5	13	12	12
TIR μ E/ml	25	133,1	90	78	52,5	38,5	23,5	22,5	17,5	20,5
Glucose mg %	75	70	70	60	60	55	50	54	65	70

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	15,5	18	18	23	15	14,5	14	16	14	14,5
TIR μ E/ml	19,5	24	25	26,5	27,5	31	27	24	22,5	20
Glucose mg %	100	100	100	100	95	90	65	70	85	90
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	17,5	20,5	22	18	20	15	15	18,5	18	14
TIR μ E/ml	20,5	70	46	40	34	22	20	16	18,5	18,5
Glucose mg %	90	90	90	85	80	74	60	65	70	75
Glisoxepid										
IRP μ E/ml	13,5	19	12	17	22	18,5	14	14	12,5	18,5
TIR μ E/ml	22	51	51	46,5	37	29,5	16,5	15	15	16
Glucose mg %	92	92	80	80	80	75	75	65	65	70

Pat. IX

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Glisoxepid										
IRP μ E/ml	9	12,5	8,5	18	13,5	12,5	12	11,5	14	11,5
TIR μ E/ml	25,5	42,5	58,5	45,5	45	24	20,5	13,5	18	20,5
Glucose mg %	96	94	88	84	82	80	68	70	80	84
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	17	17,5	19,5	15	14	15	15	15	11,5	12
TIR μ E/ml	23	72	44	28,5	27	22	20	21	21	21
Glucose mg %	82	82	82	74	78	62	64	67	74	80
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	12	12	12	12	11,5	15,5	12	12	7,5	9,0
TIR μ E/ml	17	18,5	25,5	28	26,5	27	20	20	17	17,5
Glucose mg %	85	80	80	78	78	78	68	66	74	80

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	11,5	14,5	13,5	14,5	13	13	10	10	10	9
TIR μ E/ml	17	42,5	37,5	29	28,5	19,5	19	18	16	15
Glucose mg %	105	105	100	100	98	95	94	86	74	78
Glisoxepid										
IRP μ E/ml	11,5	13	18,5	17	17,5	13,5	12,5	10	12	12
TIR μ E/ml	17	43	37,5	34,5	23,5	18	15	15	16	16
Glucose mg %	90	86	80	75	70	65	59	50	52	60
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	13	11	9,5	13	10,5	9,5	9,5	10	10	12
TIR μ E/ml	21,5	21,5	23,5	25,5	28	30,5	24	22,5	21	21
Glucose mg %	78	78	75	75	70	68	66	65	64	66

Pat. XI

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Glisorepid										
IRP μ E/ml	10,5	29,5	31,5	31	31	27,5	23	17,5	12,5	12,5
TIR μ E/ml	21,5	106	120	116,5	118,5	87,5	41	28	20	20
Glucose mg %	76	74	72	71	70	58	46	46	60	65
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	14	14	13,5	13,5	16	16	15,5	20	16,5	11
TIR μ E/ml	22,5	25	29,5	30,5	41	51	65	47	37,5	24
Glucose mg %	80	80	78	76	76	76	70	54	54	58
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	12,5	14,5	12,5	12,5	12,5	12,5	11,5	10,5	12	7,5
TIR μ E/ml	26,5	98	129	102,5	98	96	55	30,5	20,5	20,5
Glucose mg %	80	78	76	74	72	56	56	52	54	58

Pat. XII

	0	2	5	8	10	20	40	60	90	120
Tolbutamid										
IRP μ E/ml	11	16	16,5	16,5	16,5	14,5	12,5	13	12,5	12
TIR μ E/ml	18	54	40	40	38	23,5	21	18	20	20
Glucose mg %	90	90	90	80	77	68	75	75	90	85
Glisoxepid										
IRP μ E/ml	10	19	17,5	21,5	19,5	15,5	14	14	11	13
TIR μ E/ml	20,5	37,5	67,5	65,5	48	28	24	20	17,5	20
Glucose mg %	85	85	85	85	80	75	65	60	65	65
Glibenclamid										
IRP μ E/ml	12,5	13,5	13	13	14,5	15,5	14,5	14,5	13	13,5
TIR μ E/ml	21,5	24,5	25,5	26	27,5	35	31	26,5	23	20,5
Glucose mg %	100	100	95	95	94	92	84	76	78	80

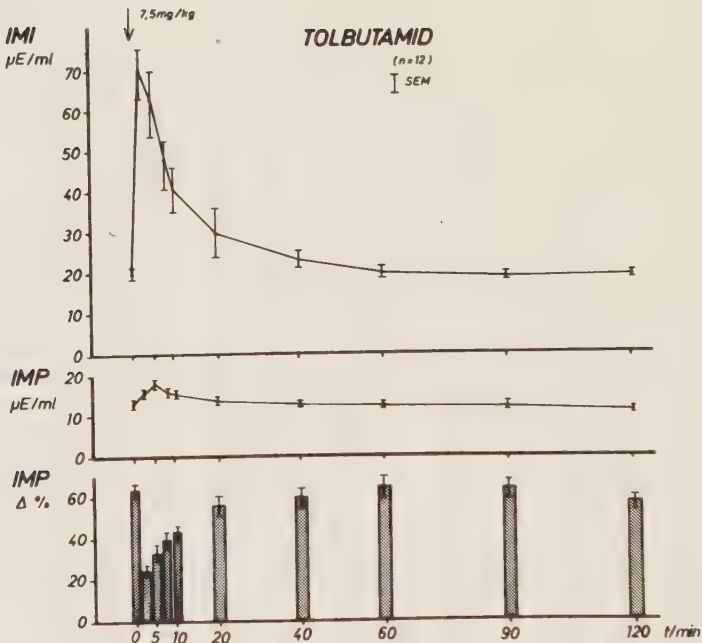


Abb. 3: Insulin (IMI) - Proinsulin (IMP) - Sekretion und prozentualer Proinsulinanteil, bezogen auf das Gesamtinsulin (IMP %) nach intravenöser Verabreichung von 7,5 mg/kg Tolbutamid

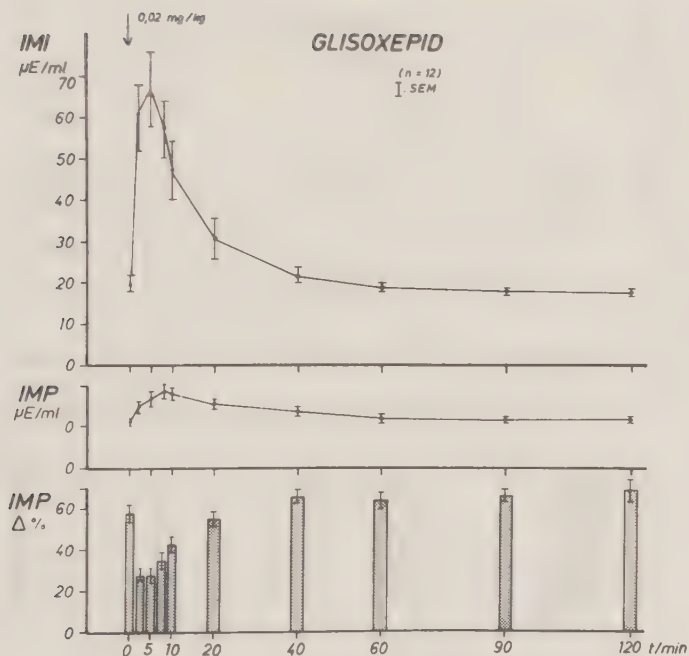


Abb. 4: Insulin (IMI) - Proinsulin (IMP) - Sekretion und prozentualer Proinsulinanteil am Gesamtinsulin (IMP %) nach intravenöser Verabreichung von 0,02 mg/kg Glisoxepid

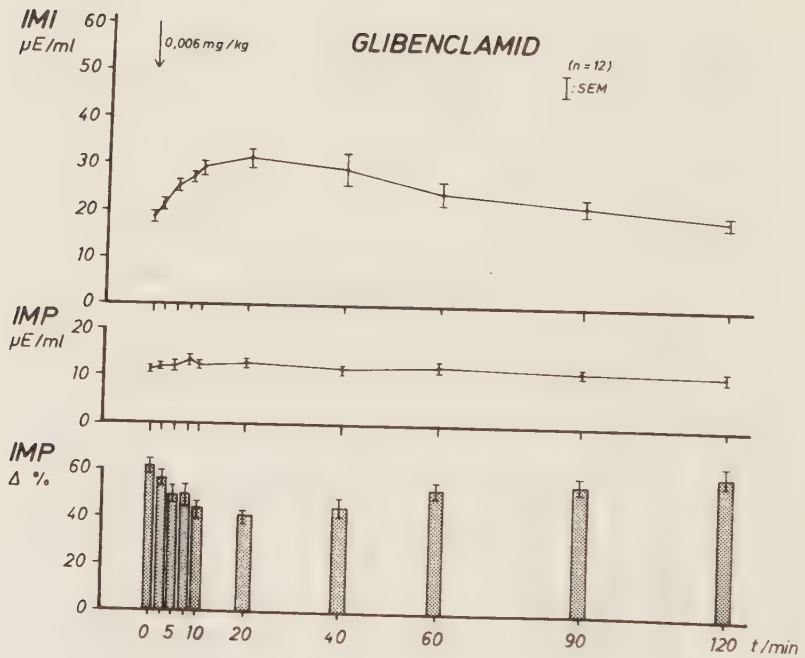


Abb. 5: Insulin (IMI) - Proinsulin (IMP) - Sekretion und prozentualer Proinsulinanteil, bezogen auf das Gesamtinsulin (IMP %) nach intravenöser Verabreichung von 0,006 mg/kg Glibenclamid

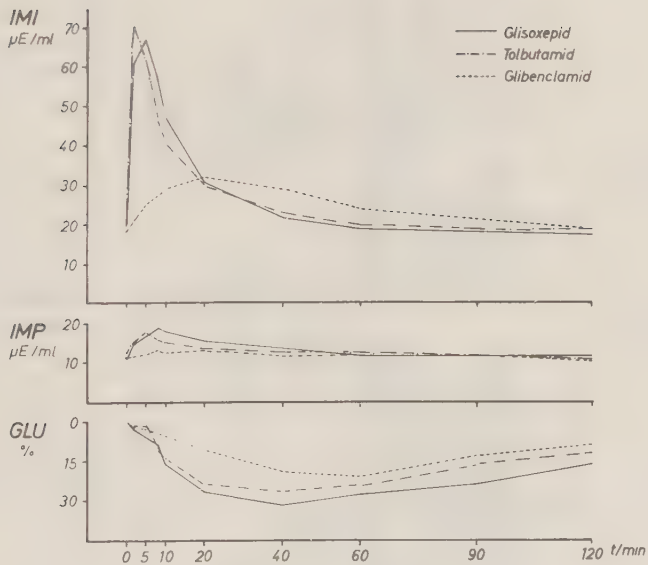


Abb. 6: Insulin (IMI) - Proinsulin (IMP) - Sekretion und Glucosesenkung (Glu %) nach intravenöser Gabe von 7,5 mg/kg Tolbutamid, 0,02 mg/kg Glisoxepid und 0,006 mg/kg Glibenclamid

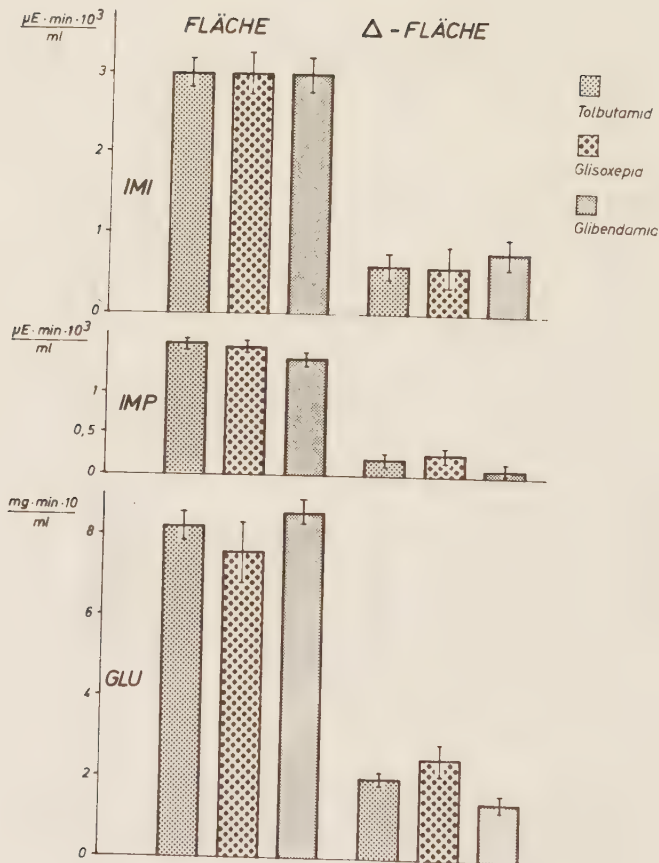


Abb. 7: Gesamt- und Anstiegsflächen (Δ-Fläche) für Insulin (IMI), Proinsulin (IMP) und Glucose (Glu) nach intravenöser Gabe von Tolbutamid (7,5 mg/kg), Glisoxepid (0,02 mg/kg) und Glibendamid (0,006 mg/kg)

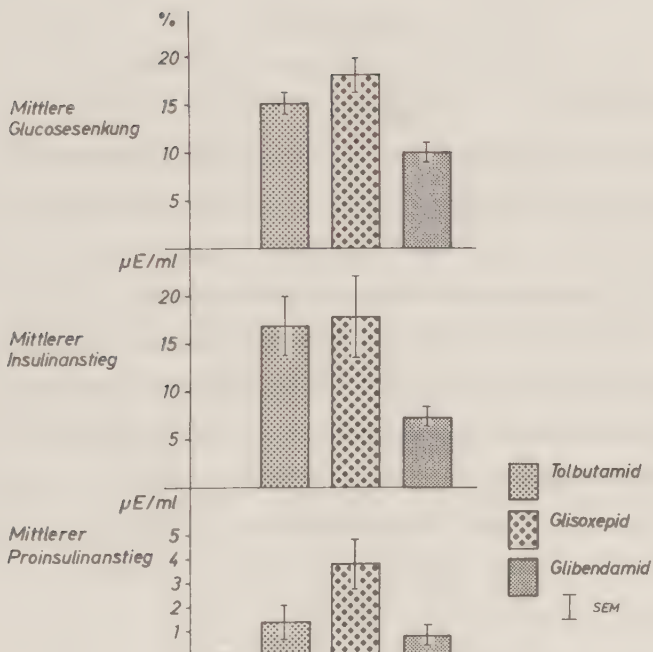


Abb. 8: Mittlere Glucosesenkung, mittlerer Insulinanstieg und mittlerer Proinsulinanstieg nach intravenöser Gabe von Tolbutamid (7,5 mg/kg), Glisoxepid (0,02 mg/kg) und Glibenclamid (0,006 mg/kg)

2. Beschreibung der Ergebnisse

2.1 Blutglucosespiegel nach Gabe von

2.1.1 Tolbutamid

Die Abb. 6 zeigt die prozentuale Blutzuckersenkung, bezogen auf den Ausgangswert nach Gabe von Tolbutamid. Innerhalb der ersten acht Minuten erweist sich die Glucosesenkung mit 2-3 % als geringfügig. Erst in den darauffolgenden 10-20 Minuten fällt der Blutzucker stark auf Werte von 15-20 % vom Ausgangswert ab, die größte Blutzuckersenkung erfolgt nach 40 Minuten mit einer 27 %igen Senkung vom Ausgangswert. Anschließend steigt die Blutglucose kontinuierlich und langsam wieder an, nach 120 Minuten ist der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht, er liegt noch 15 % darunter.

(Tabelle 3, 4, Abb. 6)

2.1.2 Glisoxepid

Nach Verabreichung von Glisoxepid fällt der Blutzucker nach zwei Minuten um 3 %, nach fünf Minuten um 6 %, nach acht Minuten um 9 %, nach zehn Minuten um 16 % ab. Die größte Blutzuckersenkung erfolgt nach 40 Minuten mit 33 %, bezogen auf den Ausgangswert. Danach steigt der Blutzucker-

spiegel wieder kontinuierlich an, nach 120 Minuten liegt der Blutzucker noch 17 % unter dem Ausgangswert. (Tabelle 3, 4, Abb. 6)

2.1.3 Glibenclamid

Der Blutzucker fällt nach Gabe von Glibenclamid langsam und kontinuierlich ab. Nach 5 Minuten beträgt die Senkung 3 % vom Ausgangswert, nach 10 Minuten 6 %, nach 20 Minuten 11 %, nach 40 Minuten 18 %. Die größte Blutzuckersenkung ist nach 60 Minuten erreicht; zu diesem Zeitpunkt ist der Blutzuckerspiegel um 23 % abgefallen. In der folgenden Zeit steigt der Blutzucker kontinuierlich wieder an, nach 120 Minuten liegt der Blutzucker noch 9 % unter dem Ausgangswert. (Tabelle 3, 4, Abb. 6)

2.2 Insulinsekretion nach Verabreichung von

2.2.1 Tolbutamid

Wie Tabelle 5 und die graphische Darstellung 3 zeigen, erfolgt nach Tolbutamidgabe die maximale Insulinausschüttung nach 2 Minuten mit einer Steigerungsrate von 246 %. In den folgenden 20 Minuten fällt die sezernierte Insulinmenge rasch wieder ab,

nach 20 Minuten besteht lediglich noch eine Steigerungsrate von 144 %, die Insulinmenge ist also bis auf die Hälfte des Insulinpeaks abgesunken. Nach 60 Minuten ist der Ausgangswert wieder erreicht, nach 120 Minuten liegt der Insulinwert 3 % darunter. (Tabelle 5, Abb. 3)

2.2.2 Glisoxepid

Die maximale Insulinausschüttung erfolgt nach Glisoxepidverabreichung nach 5 Minuten, die Steigerungsrate beträgt zu diesem Zeitpunkt 290 %. Es erfolgt ein rascher Abfall des Insulins, nach 20 Minuten besteht lediglich noch eine Steigerungsrate von 154 %. Nach 60 Minuten ist der Ausgangswert wieder erreicht, nach 120 Minuten liegt der Wert 10 % unter dem Ausgangswert. (Tabelle 5, Abb. 4)

2.2.3 Glibenclamid

Wie aus der Tabelle 5 und der graphischen Darstellung 3 zu ersehen ist, steigt die sezernierte Insulinmenge nur sehr langsam und kontinuierlich an. Die maximale Ausschüttung des Insulins erfolgt nach 20 Minuten, die Steigerungsrate beträgt zu diesem Zeitpunkt 88,2 %. Danach fällt das Insulin

nur sehr langsam wieder ab, nach 120 Minuten ist der Ausgangswert wieder erreicht. (Tabelle 5, Abb.5)

2.3 Proinsulinsekretion nach Gabe von

2.3.1 Tolbutamid

Wie die Tabelle 6 und die graphische Darstellung 3 zeigen, erfolgt ein rascher Anstieg der sezernierten Proinsulinmenge. Nach zwei Minuten beträgt die Steigerungsrate 20,5 %, nach 5 Minuten erfolgt die maximale Ausschüttung mit einer Steigerungsrate von 30,5 %. Danach fällt das Proinsulin rasch wieder ab, nach 40 Minuten ist der Ausgangswert wieder erreicht, nach 120 Minuten ist dieser Wert um 20 % unterschritten. (Tabelle 6, Abb.3)

2.3.2 Glisoxepid

Proinsulin steigt nach Glisoxepidapplikation rasch an und hat nach 8 Minuten sein Maximum erreicht. Die Steigerungsrate beträgt zu diesem Zeitpunkt 80 %. Innerhalb der folgenden zwei Minuten ändert sich der Proinsulinwert nicht wesentlich, er liegt nach 10 Minuten 5 % unter dem

Maximalwert. In den folgenden zehn Minuten fällt das Proinsulin stark ab, der Wert liegt 14,4 % unter dem Maximalwert. In der folgenden Beobachtungszeit fällt das Proinsulin sehr langsam ab, nach 60 Minuten liegt es noch 10 % unter dem Ausgangswert. In den folgenden sechzig Minuten ändert sich dieser Wert nicht mehr. (Tabelle 6, Abb. 4)

2.3.3 Glibenclamid

Nach Verabreichung von Glibenclamid steigt das Proinsulin sehr langsam an und erreicht seine maximale Ausschüttung nach 8 Minuten, verbunden mit einer Steigerungsrate von 17,2 %. In den folgenden zwei Minuten erfolgt eine 6,9 %ige Senkung vom Maximalwert. In der anschließenden zehnminütigen Beobachtungszeit ändert sich der Wert nur unwesentlich. Nach 120 Minuten liegt er 3 % unter dem Ausgangswert. (Tabelle 6, Abb. 5)

2.4 Prozentualer Anteil des Proinsulins am Gesamtinsulin nach Verabreichung von

2.4.1 Tolbutamid

Die Basissekretion vor Stimulation beträgt 63 % Proinsulin vom Gesamtinsulin. Nach der Sti-

mulation mit Tolbutamid sinkt der prozentuale Anteil entsprechend der hohen Insulinausschüttung auf 24,1 % ab. Danach erfolgt eine stufenweise Erhöhung des prozentualen Proinsulinanteils, nach 10 Minuten beträgt der Proinsulinanteil 42,3 %, nach 20 Minuten 56 %, nach 60 Minuten ist der Ausgangswert wieder erreicht. (Tabelle 7, Abb. 3)

2.4.2 Glioxepid

Der prozentuale Proinsulinanteil vor der Stimulation beträgt 57,4 %. Nach Gabe von Glioxepid sinkt der Proinsulinanteil auf Werte von 27,5 % und 27,7 % nach zwei und fünf Minuten ab. Danach steigen die Werte auf Grund der verminderten Insulinsekretion wieder an, nach zehn Minuten beträgt der Proinsulinanteil 42 %, nach 20 Minuten 55,2 %, nach 40 Minuten 65,4 %. In den folgenden sechzig Minuten liegt der prozentuale Proinsulinanteil 10 % über dem Ausgangswert. (Tabelle 7, Abb. 4)

2.4.3 Glibenclamid

Vor der Stimulation mit Glibenclamid beträgt der Proinsulinanteil am Gesamtinsulin 61,4 %. Bedingt durch den langsamen Insulinanstieg nach Glibenclamidgabe fällt auch der prozentuale Proinsulinanteil nur langsam ab. Nach fünf Minuten beträgt er 49,2 %, nach 10 Minuten 43,8 %, nach 20 Minuten ist der niedrigste Wert mit 40,5 % Proinsulin erreicht. Danach steigt der Proinsulinanteil langsam wieder an, nach 120 Minuten liegt der Wert noch 2 % unter dem Ausgangswert.

2.5 Gesamtfläche und Anstiegsfläche des sezernierten Insulins nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

Die Anstiegs- und Gesamtflächen, die den Kurven für die Insulin- und Proinsulinausschüttung und Glucosesenkung zugeordnet werden können, wurden durch Planimetrieren der Flächen unter den o.g. graphischen Darstellungen berechnet.

$$\text{Fläche} = \mu\text{E} \cdot \text{Min/ml} \cdot 10^3$$

Die Gesamtinsulinflächen und Anstiegsflächen nach Tolbutamid- Glisoxepid- und Glibenclamidgabe sind in der Tabelle 8 dargestellt. Wie sich daraus ersehen läßt, bestehen zwischen den Gesamt-

insulinflächen keine nennenswerten Unterschiede. Lediglich die Anstiegsfläche nach Glibenclamidgabe erweist sich als größer, es besteht aber kein signifikanter Unterschied. (Tabelle 8, Abb. 7)

2.6 Gesamt- und Anstiegsfläche des sezernierten Proinsulins nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

Aus der Tabelle 9 sind die Gesamtproinsulin- und Anstiegsflächen nach Verabreichung von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid zu ersehen.

Es zeigt sich, daß zwischen den Gesamtproinsulinflächen, die den 3 Sulfonylharnstoffen zugeordnet werden, keine Unterschiede bestehen. Vergleicht man die Anstiegsflächen, so weist die Proinsulinanstiegsfläche nach Glisoxepidgabe einen signifikant höheren Wert auf als nach Glibenclamid- und Tolbutamidgabe. (Tabelle 9, Abb. 7)

2.7 Glucosegesamt- und Anstiegsfläche nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

Die Glucosegesamtflächen nach Verabreichung der Sulfonylharnstoffe Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid zeigen keine signifikanten Unterschiede. Wie aus der Tabelle 10 ersichtlich ist, weist die Anstiegsfläche nach Glisoxepidgabe den größten Wert auf. Im Vergleich zu der Anstiegsfläche nach Glibenclamidgabe besteht ein signifikanter Unterschied. (Tabelle 10, Abb. 7)

2.8 Berechnung der mittleren Glucose- senkung, des mittleren Insulin- und Proinsulinanstiegs nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

Die Berechnung der mittleren Anstiege von Insulin und Proinsulin bzw. der mittleren Senkung der Glucose erfolgt, wie bereits in der Methodik beschrieben, durch Bildung der arithmetrischen Mittelwerte sämtlicher Insulin- und Proinsulinanstiege bzw. aller Glucosesenkungen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 11 - 13 dargestellt.

2.8.1 Mittlere prozentuale Glucosesenkung

Wie aus der Tabelle 11 zu ersehen ist, beträgt die mittlere prozentuale Glucosesenkung nach Glibenclamidgabe 9,8 %, nach Tolbutamidgabe 15,0 %; die größte mittlere Glucosesenkung erfolgt nach Glisoxepidgabe mit 18,2 %.

2.9 Mittlerer Insulinanstieg nach

Verabreichung von

Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

Der mittlere Insulinanstieg beträgt nach Glibenclamidgabe $7,0 \mu\text{E/ml}$, nach Tolbutamidgabe $16,7 \mu\text{E/ml}$ und nach Glisoxepidgabe $17,9 \mu\text{E/ml}$. Nach Glisoxepid erfolgt also der größte mittlere Insulinanstieg.

2.10 Mittlerer Proinsulinanstieg nach

Verabreichung von

Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

Nach Verabreichung von Glibenclamid beträgt der mittlere Proinsulinanstieg $0,8 \mu\text{E/ml}$, nach Tolbutamid $1,4 \mu\text{E/ml}$. Der größte mittlere Pro-

insulinanstieg erfolgt nach Glisoxepidgabe mit $3,8 \mu\text{E/ml}$. Er erweist sich somit als signifikant höher im Vergleich zum mittleren Proinsulinanstieg nach Tolbutamid und Glibenclamid.

V Diskussion

1. Einleitung

Die medikamentöse Anwendung der Sulfonylharnstoffe ist nur bei der Form des Diabetes mellitus beim Erwachsenen gerechtfertigt, bei dem noch ein funktionsfähiges β -Zellsystem des Pankreas vorliegt. Der eigentliche Defekt liegt hier in einer "Sekretionsstarre" der β -Zelle. Die β -Zelle ist nicht in der Lage, auf das physiologische Substrat Glucose mit der adäquaten Insulinsekretion zu antworten(25). PFEIFFER et al (33) diskutieren, daß an der β -Zelle ein sogenannter "Glucoserezeptor" existiert. Diese Theorie des "Glucoserezeptors" fand Unterstützung in in vitro Versuchen, die ergaben, daß es nach Behandlung von isolierten Langerhans'schen Inseln mit Neuraminidase zu einer weitgehenden Nichtansprechbarkeit der Insulinsekretion auf Glucose bei unveränderter Insulinsynthese kam.

Die verschieden starke Insulinsekretion nach Gabe verschiedener Sulfonylharnstoffe könnte dann mit der unterschiedlich ausgeprägten Ansprechbarkeit der Sulfonylharnstoffe auf diesen Rezeptor erklärt werden.

Von anderen Autoren (36) wurde die unterschiedlich hohe Dosierung der Sulfonylharnstoffe für die

sen Effekt verantwortlich gemacht.

Um nun diesen Dosierungseinfluß auszuschalten, schlugen SCHÖFFLING et al vor, von äquipotenten Dosen auszugehen, d.h. von Dosierungen, die die gleiche Blutzuckersenkung hervorrufen sollen(41).

SCHÖFFLING et al führten Versuche an gesunden Versuchspersonen mit der i.v. Gabe der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glisoxepid, Tolbutamid und Glibornurid in einer äquipotenten Dosierung durch, wobei sie eine 30 % Blutzuckersenkung (ED 30) zugrunde legten. Diese Dosierung wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls gewählt, um den Dosierungseinfluß auf die Insulinsekretion auszuschließen und um die Ergebnisse mit denen anderer Untersucher vergleichen zu können.

2. Insulinsekretion nach i.v. Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid im Vergleich mit der Literatur

Vergleicht man die Insulinsekretion der drei Sulfonylharnstoffe miteinander, so fällt auf, daß sich die Insulinsekretion nach Glibenclamidgabe deutlich unterschiedlich zu der des Glisoxepids und Tolbutamids verhält. Tolbutamid und Glisoxepid reagieren mit dem typischen initialen Insulinpeak, der nach Tolbutamid nach 2 Minuten mit einer Stei-

gerungsrate von 246 % und nach Glisoxepid nach 5 Minuten mit einer Steigerungsrate von 290 % erfolgt, während nach Glibenclamidgabe das Insulin langsam und kontinuierlich ansteigt und erst nach 20 Minuten sein Maximum mit einer Steigerungsrate von 88,2 % erreicht. Tolbutamid und Glisoxepid reagieren also mit einer initialen, hohen Insulinausschüttung, die sofort wieder abfällt. Nach 20 Minuten beträgt nach Tolbutamid die Steigerungsrate lediglich noch 144 %, nach Glisoxepid 154 %, ist also bis auf die Hälfte gesunken. Nach Glibenclamidgabe steigt das Insulin langsam an und fällt ebenso langsam wieder ab, nach 120 Minuten ist nach Glibenclamidgabe der Ausgangswert wieder erreicht, während er nach Tolbutamid und Glisoxepid bereits nach 60 Minuten erreicht ist und danach unter den Ausgangswert sinkt.

Dieses für die drei Sulfonylharnstoffe typische Sekretionsmuster wurde schon von anderen Autoren (15,16,17,18,19,34) beschrieben. Betrachtet man jedoch die Gesamtmenge und die zu jedem Zeitpunkt sezernierte Insulinmenge, so ergeben sich, verglichen mit den Ergebnissen von HAUPT, SCHÖFFLING, BEYER (42), bemerkenswerte Unterschiede. Nach Gabe von 0,006 mg Glibenclamid/kg/Körpergewicht werden in den Untersuchungen von SCHÖFFLING et al maximale Insulinspiegel von

50 μ E/ml IRI gefunden (42), während in der vorliegenden Arbeit eine maximale Ausschüttung von 32 μ E/ml beobachtet wurde.

HAUPT (42) findet bei Anwendung der gleichen Dosierung wie in der vorliegenden Arbeit nach Gabe von Tolbutamid und Glisoxepid Insulinsekretionsmaxima von 80-100 μ E/ml. In der vorliegenden Arbeit liegen die gefundenen Werte wesentlich unter diesen Ergebnissen: So beträgt die maximale Insulinsekretion nach Tolbutamid- und Glisoxepidgabe 65-70 μ E/ml, nach Glibenclamidgabe 32 μ E/ml.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten einerseits durch verschieden ausgefallene Chargen der angewandten Medikamente erklärt werden, die mit Ausnahme von Tolbutamid als intravenöse Darreichungsformen nicht im Handel sind und nur zu experimentellen Zwecken verwendet werden. Andererseits werden von anderen Autoren den in der vorliegenden Arbeit ähnliche Ergebnisse beschrieben. So beobachtete RAPTIS (34) nach Gabe von 15 μ g/kg/KG Glibenclamid, also einer doppelt so hohen Dosierung wie in der vorliegenden Arbeit, eine maximale Insulinausschüttung von 55 μ E/ml. Nach Gabe von 15 mg/kg Körpergewicht Tolbutamid findet RAPTIS eine maximale Insulinausschüttung von 100 μ E/ml.

Diese Werte beschreiben HAUPT et al nach Gabe der halben Dosis der o.g. Sulfonylharnstoffe.

Betrachtet man nun die Gesamtmenge an sezerniertem Insulin, indem man die Flächen unter den Insulinsekretionskurven planimetriert, so zeigt sich, daß trotz unterschiedlicher Insulinsekretionsdynamik die Gesamtinsulinmenge bei allen drei Sulfonylharnstoffen gleich ist. Dieses Ergebnis wurde von RAPTIS et al ebenfalls unter Anwendung einer höheren Dosierung bestätigt (34). Er sagt, daß die absolute Menge an sezerniertem Insulin über einen Zeitraum von 90 Minuten nach Gabe von Tolbutamid und Glibenclamid sich nicht mehr als um 11 % unterscheidet (34).

SCHÖFFLING führt in seinen Veröffentlichungen (41, 42) den Begriff des mittleren Insulinanstiegs ein, ohne genau zu definieren, wie die Berechnung dieser Werte durchgeführt wurde. Geht man davon aus, daß die in der Methodik beschriebenen Berechnungen mit denen von HAUPT und SCHÖFFLING übereinstimmen, so werden auch hier unterschiedliche Ergebnisse gefunden. HAUPT und SCHÖFFLING beschreiben folgende mittlere Insulinanstiege:

Tolbutamid : 9 μ E/ml

Glisoxepid : 14 μ E/ml

Glibenclamid : 16 μ E/ml

Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen ergeben folgende Resultate:

Tolbutamid : 16,8 μ E/ml

Glisoxepid : 17,9 μ E/ml

Glibenclamid : 7,0 μ E/ml

Da diese Ergebnisse Glibenclamid und Tolbutamid betreffend völlig konträr sind, muß angenommen werden, daß HAUPT und SCHÖFFLING den mittleren Insulinanstieg auf eine andere, nicht beschriebene Weise berechnet haben.

3. Glucosesenkung nach i.v. Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid im Vergleich mit der Literatur

Betrachtet man die graphischen Darstellungen der durch die drei Sulfonylharnstoffe Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid hervorgerufenen Blutzuckersenkungen, so zeigen die Kurven unterschiedliches Verhalten. Nach Tolbutamid- und Glisoxepidgabe kommt es rasch zu einem Abfall des Blutzuckers mit anschließendem langsamen Anstieg. Nach Tolbu-

tamidgabe beträgt die Glucosesenkung nach 5 Minuten ca. 3 % vom Ausgangswert, danach fällt der Blutzucker in den folgenden 10 - 20 Minuten steil ab und erreicht nach 40 Minuten die maximale Blutzuckersenkung von 27 %. Anschließend steigt der Blutzucker kontinuierlich und langsam wieder an, nach 120 Minuten ist der Wert noch nicht wieder erreicht.

Nach Gabe von Glisoxepid fällt der Blutzucker etwas rascher ab als nach Tolbutamid. So erfolgt nach 5 Minuten eine sechsprozentige, nach zehn Minuten eine sechzehnprozentige Glucosesenkung. Die maximale Blutzuckersenkung wird nach 40 Minuten mit 33 % beobachtet. Danach steigt der Blutzucker wieder kontinuierlich an, nach 120 Minuten liegt er noch 17 % unter dem Ausgangswert.

Deutlich unterschiedlich verhält sich die Blutzuckersenkung nach Glibenclamidgabe. Der Blutzucker fällt langsamer und kontinuierlicher ab. Es beträgt die Glucosesenkung nach 5 Minuten 3 %, nach 10 Minuten 6 %, nach 20 Minuten 11 %, nach 40 Minuten 18 % vom Ausgangswert. Die größte Senkung ist erst nach 60 Minuten mit einem drei- undzwanzigprozentigen Abfall erfolgt. In der folgenden Zeit steigt der Blutzucker kontinuierlich wieder an, nach 120 Minuten liegt der Blutzucker noch 9 % unter dem Ausgangswert. Während der zeitliche Ablauf der Blutzuckersenkung übereinstim-

mend mit diesen Ergebnissen von anderen Autoren (15, 17, 18, 19, 34) beobachtet wurde, bestehen zu den von HAUPT und SCHÖFFLING gefundenen maximalen Blutzuckersenkungen erhebliche Unterschiede. Diese Arbeitsgruppe findet bei allen drei Sulfonylharnstoffen maximale Blutzuckersenkungen von 30 %.

Bestätigt wird die in dieser Arbeit relativ niedrige Blutzuckersenkung nach Glibenclamidgabe von G. BETZIEN (3), der in seinen Versuchen nach Gabe von 5 $\mu\text{g/kg/KG}$ Glibenclamid i.v. eine maximale Blutzuckersenkung von 16 % beschreibt. Diese Dosis von 5 $\mu\text{g/kg/KG}$ bezeichnet er als Schwellendosis. Nach Gabe der doppelten Menge, 10 $\mu\text{g/kg/KG}$ beobachtete er eine maximale Senkung von 35 %.

RAPTIS et al (34) beschreiben nach Gabe von 12,5 $\mu\text{g/kg/KG}$ Glibenclamid eine maximale Blutzuckersenkung von 48 % und nach Verabreichung von 12,5 mg/kg/KG Tolbutamid eine maximale Senkung von 33 %.

Die Ergebnisse letztgenannter Autoren sagen damit aus, daß sie für eine ca. 30 %ige Blutzuckersenkung eine relativ viel höhere Dosierung benötigen als die von SCHÖFFLING et al beschriebene.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die Notwendigkeit einer höheren Dosie-

zung, um eine 30 %ige Blutzuckersenkung zu erzielen.

Betrachtet man die mittleren Glucosesenkungen der drei angewandten Substanzen, so ergeben sich analog der Berechnung des mittleren Insulinanstiegs erhebliche Unterschiede zu den Ergebnissen von SCHÖFFLING et al. Sie fanden einen mittleren 20 %igen Blutzuckerabfall, während in der vorliegenden Arbeit entsprechend der unterschiedlichen Blutzuckersenkungen der drei angewandten Sulfonylharnstoffe folgende mittlere Blutzuckersenkungen berechnet wurden:

Tolbutamid	:	15 %
Glisoxepid	:	18,2 %
Glibenclamid	:	9,8 %

Diese abweichenden Ergebnisse sind durch die stark differierenden Blutzuckersenkungen bedingt.

Setzt man den mittleren Insulinanstieg und die mittlere Blutzuckersenkung in Korrelation, so zeigt sich, daß Glibenclamid den besten Wirkungsgrad besitzt (Tabelle 15).

	<u>BZ-Senkung</u> <u>Insulin-Anstieg</u>	Quotient
Tolbutamid :	$\frac{15}{15,8}$	0,86
Glisoxepid :	$\frac{18,2}{17,9}$	1,01
Glibenclamid :	$\frac{9,8}{7}$	1,4

Tabelle 15: Bildung des Quotienten aus Blutzuckersenkung und Insulinanstieg

Werden jetzt die Flächen über den Glucosekurven planimetrisch berechnet entsprechend der Gesamtinsulinberechnung, so zeigt sich, daß die Glucosegesamtflächen der drei Sulfonylharnstoffe nur geringfügige, nicht signifikante Unterschiede aufweisen.

	Insulin-Gesamtfläche	Glucose-Gesamtfläche
Tolbutamid	3004,0	8228,2
Glisoxepid	2971,5	7666,4
Glibenclamid	2975,5	8625,5

Tabelle 16: Insulin- und Glucosegesamtflächen nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid, Glibenclamid

Betrachtet man das über den Zeitraum von 120 Minuten sezernierte Gesamtinsulin und die maximale Blutzuckersenkung, so bewirkt bei gleicher Gesamtinsulinmenge der drei Substanzen das Glisoxepid die größte Blutzuckersenkung von 33 %.

	Gesamtinsulin- fläche	maximale Blut- zuckersenkung
Tolbutamid	3004,0	27 %
Glisoxepid	2971,5	33 %
Glibenclamid	2975,5	23 %

Tabelle 17: Gesamtinsulinfläche und maximale Blutzuckersenkung nach Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

Vergleicht man die mittlere Insulinausschüttung und mittlere Glucosesenkung der drei Sulfonylharnstoffe, so zeigt Glibenclamid einen signifikant niedriger liegenden mittleren Insulinanstieg und eine niedriger liegende Glucosesenkung als Tolbutamid und Glisoxepid, die wiederum sehr ähnliche Werte aufweisen.

Stellt man eine Beziehung zwischen dem mittleren Blutzuckerabfall und dem mittleren Insulinanstieg dar, so zeigt sich, daß bei gleichem

mittleren Insulinanstieg der beiden Substanzen Tolbutamid und Glisoxepid das Glisoxepid den größeren Blutzuckerabfall bewirkt.

Betrachtet man den mittleren Blutzuckerabfall und mittleren Insulinanstieg des Glibenclamid, so zeigt sich, daß im Vergleich zum Tolbutamid und Glisoxepid die mittlere Glucose-senkung und der mittlere Insulinanstieg des Glibenclamid signifikant niedriger liegen.

Mittlere Glucosesenkung:

Glibenclamid/Glisoxepid : $\alpha = 0,07$

Glibenclamid/Tolbutamid : $\alpha = 0,22$

Mittlerer Insulinanstieg:

Glibenclamid/Tolbutamid : $\alpha = 1,48$

Glibenclamid/Glisoxepid : $\alpha = 2,95$

Signifikanz liegt vor, wenn $\alpha < 3$

4. Proinsulinsekretion nach i.v. Gabe von Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid

Vergleicht man die Proinsulinsekretionsdynamik der drei Sulfonylharnstoffe untereinander, so zeigt sich, daß die Sekretionsdynamik der drei eingesetzten Substanzen sehr ähnlich ist. Glisoxepid, Gli-

benclamid und Tolbutamid reagieren mit einem initialen Peak, der beim Tolbutamid nach fünf Minuten und beim Glisoxepid und Glibenclamid nach acht Minuten erreicht ist. Nach diesem Sekretionsmaximum fällt bei allen drei Substanzen das Proinsulin wieder ab und hat nach 60 Minuten wieder den Ausgangswert erreicht. Die höchste Proinsulinausschüttung erfolgt nach Glisoxepidgabe, sie beträgt $18,7 \mu$ E/ml, gefolgt von Tolbutamid mit $17,6 \mu$ E/ml. Die geringste maximale Proinsulinausschüttung zeigt das Glibenclamid mit $13,2 \mu$ E/ml. Nach diesem Sekretionsmaximum fällt das Proinsulin beim Glisoxepid und Tolbutamid kontinuierlich wieder ab, während der Proinsulinspiegel nach Glibenclamid mehr plateauförmig verläuft.

Im Vergleich zur Insulinsekretion unterliegt die Proinsulinsekretion deutlich geringeren Schwankungen. Die Sekretionsmaxima liegen wesentlich niedriger als die Insulinsekretionsmaxima. Es läßt sich also feststellen, daß nach Verabreichung der verwendeten Sulfonylharnstoffe überwiegend Insulin sezerniert wird. Während nach Glisoxepid- und Tolbutamidgabe die Insulinsekretion um 280 % nach Stimulation ansteigt, beträgt die maximale Proinsulinsteigerung nach Glisoxepid 70 %, nach Tolbutamid 40 % und nach Glibenclamid 10 %. Die Proinsulinsekretionsmaxima

treten nicht zu den gleichen Zeitpunkten wie die Insulinsekretionsmaxima auf, sondern wie anschließend tabellarisch dargestellt, zeitlich verschoben. Diese zeitliche Verschiebung könnte auf Grund der unterschiedlichen Halbwertszeiten von Insulin und Proinsulin auftreten.

	Insulinsekretions- maximum Min.	Proinsulinse- kretionsmaximum Min.
Tolbutamid	2	5
Glisoxepid	5	8
Glibenclamid	20	5

Tabelle 18: Zeitliche Zuordnung der Insulin- und Proinsulinsekretionsmaxima

Von Interesse ist weithin der prozentuale Proinsulinanteil am Gesamtinsulin. Vor der Stimulation mit einem Sulfonylharnstoffderivat beträgt der Proinsulinanteil 60 % vom Gesamtinsulin. Es besteht also eine relativ hohe Basissekretion. Diese Feststellung ist umso bedeutender, wenn man bedenkt, daß die Proinsulinaktivität nur ca. 6 % der Insulinaktivität aufweist.

Nach der Stimulation mit einem Sulfonylharnstoff verringert sich der prozentuale Anteil des Proinsulins, da die Proinsulinausschüttung (40 %ige Steigerungsrate) nicht in gleichem Maße erfolgt wie die Insulinausschüttung (280 %ige Steigerung). Wie aus den Abbildungen 3 - 5 ersichtlich ist, fällt beim Tolbutamid und Glisoxepid der Proinsulinanteil nach zwei und fünf Minuten auf 20-30 %, nach acht und zehn Minuten auf 30-40 % ab. Nach vierzig Minuten ist der Ausgangswert (60 %) wieder erreicht und weicht bis zum Ende der Beobachtungszeit nicht nennenswert von diesem Wert ab. Auf Grund der abweichenden Proinsulin- und Insulinsekretionsdynamik nach Glibenclamidgabe liegt der prozentual niedrigste Proinsulinanteil (40 %) zwischen dem 10- und 40-Minutenwert.

Vergleicht man die über den gesamten Beobachtungszeitraum von 120 Minuten sezernierten Gesamtproinsulinmengen nach Stimulation mit den drei Sulfonylharnstoffen, so zeigt sich, daß nach Glisoxepid- und Tolbutamidgabe fast identische Gesamtproinsulinmengen ausgeschüttet werden (Abb. 7). Nach Glibenclamid ist die Gesamtproinsulinausschüttung ein wenig geringer, es bestehen aber keine signifikanten Unterschiede. Es läßt sich also sagen, daß sowohl die Proinsulinsekretionsdynamik als auch Insulinsekretionsdy-

namik der drei Sulfonylharnstoffe keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Der prozentuale Anteil des Proinsulins ist nach Glibenclamidgabe höher. So beträgt der Proinsulinanteil zum Zeitpunkt der größten Insulinausschüttung 40 % (nach Tolbutamid und Glisoxepid 20 %). Da nach Glibenclamidgabe die geringste Blutzuckersenkung beobachtet wurde, ließe sich daraus folgern, daß die Blutzuckersenkung und der Proinsulinanteil korrelieren. Da aber nach Glibenclamidgabe die maximale Insulinsekretion ebenfalls geringer ist als nach Tolbutamid und Glisoxepid und die Proinsulinsekretion bei allen drei Sulfonylharnstoffen nur geringen Schwankungen unterworfen ist, kann die geringe Blutzuckersenkung wohl nicht auf den hohen prozentualen Proinsulinanteil, sondern eher auf die relativ geringe Menge an sezerniertem Insulin zurückgeführt werden. Denn beim Vergleich der absoluten Mengen an sezerniertem Proinsulin ergibt sich kein Unterschied bei den drei angewandten Substanzen. Es wäre somit nicht gerechtfertigt, den prozentualen Proinsulinanteil für die Höhe der Blutzuckersenkung verantwortlich zu machen.

Wie die Abbildungen 3 - 5 zeigen, weicht die Proinsulinsekretion nur wenig von der Basissekretion ab, am geringsten nach Glibenclamidgabe. Es liegt nahe anzunehmen, daß die für Glibenclamid gewählte Dosis von $6 \mu\text{g/kg/KG}$ zu niedrig ist, um

eine eindeutige Aussage über die Proinsulin- aber auch Insulinsekretion machen zu können. Wie BETZIEN (3) schreibt, handelt es sich um eine Schwellendosis, was ja bedeutet, daß erst ab dieser Dosis eine meßbare Insulin- oder Proinsulinausschüttung erfolgt. Bei geringen Konzentrationsänderungen des Medikaments können mit der niedrigen Dosierung schon erhebliche Schwankungen bei der Insulin- und Proinsulinsekretion hervorgerufen werden.

Interessant ist, daß im Nüchternzustand eine hohe Basissekretion an Proinsulin, nämlich 60 %, besteht. Unter Stimulation steigt das Proinsulin nicht im gleichen Maße an wie das Insulin. So fällt zum Zeitpunkt der Insulinmaxima der Proinsulinanteil von 60 % auf 20 % nach Glisoxepid- und Tolbutamidgabe, auf 40 % nach Glibenclamidgabe ab. Die Sulfonylharnstoffe bewirken also eine prozentual höhere Ausschüttung von Insulin als von Proinsulin.

Die Bedeutung des Proinsulinanteils am Gesamtinsulin bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern ist Gegenstand verschiedenster Untersuchungen. So fanden GORDEN, ROTH, HENDRICKS, KAHN (13) erhöhte Proinsulinspiegel bei Patienten mit einer stark verminderten Insulinausschüttung wie bei jugendlichem Diabetes, schwerer Hypokaliämie

und Phaeochromocytom. Die höchsten Proinsulinspiegel wurden bei Patienten mit einem Insulinom beobachtet. Während nach der operativen Entfernung des Phaeochromocytoms oder Insulinoms der hohe Proinsulinspiegel zurückging, blieb bei juvenilem Diabetes der Proinsulinspiegel hoch. Der pathophysiologische Mechanismus der erhöhten Proinsulinsekretion ist möglicherweise bei einem Insulinom und bei einem juvenilen Diabetes gleich. Er ist in einem Defekt der Granula in den B-Zellen des Pankreas zu suchen. Defekte Granula oder eine unvollständige Speicherkapazität könnten zu einer vorzeitigen Sekretion des Insulins aus neu synthetisierten oder noch unreifen Granula führen, die noch relativ viel Proinsulin enthalten (13).

DUCKWORTH (8) beschreibt in seinen Untersuchungen, daß er die höchsten Proinsulinspiegel nach Stimulation mit Glucose bei jungen Diabetikern gefunden hat. Der Proinsulinspiegel ist dreißig Minuten nach Stimulation mit Glucose über den gesamten Beobachtungszeitraum von 180 Minuten im Vergleich zu jungen Nichtdiabetikern signifikant erhöht. Bei älteren normalgewichtigen Diabetikern ist der Proinsulinspiegel über den gesamten Beobachtungszeitraum höher als bei älteren Normalpersonen, aber nur zum 180 Minutenwert be-

steht eine signifikante Erhöhung. Eine bedeutende Rolle für die Proinsulinerhöhung mißt DUCKWORTH dem Übergewicht zu. Übergewicht allein bewirkt bereits eine signifikante Erhöhung nach Stimulation mit Glucose. HAUSMANN beschreibt in seinen Untersuchungen, daß nur die Nüchternproinsulinwerte bei übergewichtigen Frauen signifikant erhöht sind. Nach Stimulation mit Glucose steigt zwar der Proinsulinspiegel an, jedoch ist der prozentuale Anteil am Gesamtinsulin relativ geringer. Der Hauptanteil besteht aus Insulin (22).

DUCKWORTH beschreibt weiterhin, daß bei der Kombination von Übergewicht und Diabetes mellitus die Proinsulinspiegel signifikant höher ansteigen als bei Übergewichtigen allein. DUCKWORTH zieht aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß für die Höhe des Proinsulinspiegels die Dauer des Diabetes bzw. das Alter beim Auftreten der Krankheit entscheidend ist, denn die höchsten Proinsulinspiegel wurden bei Diabetikern gefunden, deren Diabetes bereits in jungen Jahren einsetzte.

DUCKWORTH (9) konnte weiterhin in Versuchen zeigen, daß bei Diabetikern, die ein Jahr mit Sulfonylharnstoffen wie Glyburid , Tolbutamid und Chlorpropamid behandelt wurden, nach Glucosebelastung die Insulin- und Proinsulinspiegel im Vergleich zu der Zeit vor der Behandlung signifikant abgesunken sind, bei verbesserter Glucosetoleranz. Hochsignifikant

ist die Senkung des Proinsulinspiegels. DUCKWORTH versucht, die verbesserte Glucosetoleranz wie folgt zu erklären: da das Proinsulin bei der Bestimmung des Gesamtinsulins immer mitgemessen wird, bedeutet ein relativ viel höheres Abfallen des weniger biologisch aktiven Proinsulins zwar auch eine Verminderung des gemessenen Gesamtinsulins, jedoch ist die biologische Wirksamkeit wenig vermindert. (9) Welche Veränderungen nach der Sulfonylharnstofftherapie in der β -Zelle des Pankreas vorgehen, ist bis jetzt spekulativ. Möglicherweise erfolgt die Proinsulin - Insulin - Umwandlung vollständiger als vor der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen.

Die Bedeutung der hohen basalen Proinsulinspiegel ist ebenfalls nicht geklärt. Sicher sind noch weitere Untersuchungen notwendig, um zu klären, ob eventuell dem Proinsulin in der Peripherie eine bis jetzt unbekannte regulative Wirkung zukommt.

VI Zusammenfassung

Zwölf Probanden, 8 Frauen und 4 Männer, bei denen ein Diabetes ausgeschlossen worden war, erhielten intravenös äquipotente Dosen der drei Sulfonylharnstoffe Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid, die eine dreißigprozentige Blutzuckersenkung (ED 30) bewirken sollten.

Nach 2, 5, 8, 10, 20, 40, 60, 90 und 120 Minuten wurde die Blutglucosesenkung und die sezernierte Insulin- und Proinsulinmenge gemessen.

Weiterhin wurde die Insulin- und Proinsulinsekretionsdynamik ermittelt sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum die ausgeschüttete Insulin- und Proinsulinmenge berechnet und die mittlere Glucose-senkung sowie der mittlere Insulinanstieg bestimmt.

Dabei zeigte sich, daß die Sulfonylharnstoffe Tolbutamid und Glisoxepid mit dem typischen initialen Insulinanstieg und anschließendem raschen Abfall reagierten. Im Gegensatz dazu stieg nach Glibenclamidgabe das Insulin nur langsam und kontinuierlich an und fiel ebenso langsam wieder ab. Die Insulinsekretionsmaxima von Tolbutamid und Glisoxepid wiesen etwa gleiche Höhe auf, während nach Glibenclamid das Sekretionsmaximum signifikant niedriger lag.

Bei der Berechnung der sezernierten Gesamtinsulinmenge über den Zeitraum von 120 Minuten zeigte

sich, daß die Gesamtinsulinmengen nach Gabe der drei Sulfonylharnstoffe gleich waren. Die Berechnung des mittleren Insulinstiegs ergab, daß nach Glisoxepid der höchste mittlere Insulinstieg erfolgte, gefolgt von Tolbutamid und Glibenclamid. Die maximale prozentuale Blutzuckersenkung stellte sich als unterschiedlich heraus. Nach Glisoxepidgabe wurde die größte Blutzuckersenkung beobachtet, es folgten Tolbutamid und Glibenclamid.

Beim Vergleich der Flächen über den Blutzuckerkurven ergaben sich für die drei eingesetzten Medikamente fast identische Werte. Bei der Berechnung der mittleren Blutzuckersenkung wies das Glisoxepid die größte mittlere Blutzuckersenkung auf. Wurde die mittlere Insulinausschüttung mit der mittleren Blutzuckersenkung ins Verhältnis gesetzt, zeigte Glibenclamid den besten Wirkungsgrad. Der Vergleich der über den gesamten Beobachtungszeitraum sezernierten Mengen an Gesamtinsulin mit den über den gleichen Zeitraum erfolgten Blutzuckersenkungen, ergab für die drei Sulfonylharnstoffe keine Unterschiede.

Die Proinsulinsekretionsdynamik unterschied sich erheblich von der Insulinsekretionsdynamik. Das Maximum der Proinsulinausschüttung lag signifikant tiefer und erfolgte zeitlich später als das Insulinsekretionsmaximum.

Vor der Stimulation mit den Sulfonylharnstoffen wurde eine relativ hohe Basissekretion von 60 % Pro-

insulin gefunden. Nach der Stimulation kam es nach fünf Minuten (Tolbutamid) bzw. acht Minuten (Glisoxepid, Glibenclamid) zu einer vermehrten Proinsulinausschüttung; sie war jedoch verhältnismäßig viel geringer als die Insulinsekretion. So fiel der prozentuale Proinsulinanteil von 60 % vor der Stimulation nach Gabe von Tolbutamid und Glisoxepid auf 20 % und nach Glibenclamidgabe auf 40 % ab. Insgesamt unterlag die Proinsulinsekretion viel geringeren Schwankungen als die Insulinsekretion.

Die über den Zeitraum von 120 Minuten ausgeschütteten Proinsulinmengen waren für die drei eingesetzten Sulfonylharnstoffe gleich.

Daraus läßt sich folgern, daß die unterschiedlich hohen Blutglucosesenkungen nicht von der sezernierten Proinsulinmenge, sondern von der Insulinmenge abhängen.

Literaturverzeichnis

- 1) ABEL, J.J.: Crystalline Insulin
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 12: 132 (1926)
- 2) BANTING, F., C. BEST, J.P. COLLIP, W.R. CAMPBELL,
A.A. FLETCHER: Pancreatic Extracts in the Treatment
of Diabetes mellitus. Can. med. Ass. J. 12:
141 (1922). Eine Kurzfassung in: Diabetes, 5,
69 (1956)
- 3) BETZIEN, G.: Klinisch pharmakologische Untersuchungen
über die blutzuckersenkende Wirkung
von HB 419 an gesunden Menschen. Klinisch-Pharmakologische
Abteilung der Böhringer-Mannheim
GmbH
- 4) BEYER, J., E. HAUPT, U. CORDES, K. SCHÖFFLING:
Klinisch experimentelle Untersuchungen mit
Sulfonylharnstoffen der alten und neuen Generation.
Verhandlungen der II. Internationalen
Donau-Symposiums Diab. mell., Budapest,
327-333, (1971)
- 5) BRUSH, J.S.: Purification and Characterisation
of a Protease with Specificity for Insulin from
rat Muscle. Diabetes 20, 140 - 145, (1971)

- 6) BURGHAN, G.A., A.E. KITABCHI, J.S. BRUSH:
Characterisation of a rat liver Protease with
Specificity for Insulin. Clinical Research, 19,
633 - 642, (1971)
- 7) CHAJEK, T., R. TANNENBAUM, E. SHAPIRA, J.SPITZ,
A. RUSSEL, D. RABIN: Biologic Activity of
Proinsulin in an Isolated Fat-Cell System.
Israel. J. Med. Sci., 8, 754, (1972)
- 8) DUCKWORTH, W.C., S. SOLOMON, A.E. KITABCHI:
Direct Measurement of Plasma-Proinsulin in
Normal and Diabetic Subjects. The Am. Journal
of Med., 53, 418 - 427, (1972)
- 9) DUCKWORTH, W.C., S. SOLOMON, A.E. KITABCHI:
Effect of Chronic Sulfonylurea Therapy on
Plasma Insulin and Proinsulin Levels. The
Journ. of Clinical Endocrinology and Meta-
bolism, 35, 585 - 591, (1972)
- 10) FRANKE H. und J. FUCHS: Ein neues antidiabe-
tisches Prinzip. Dtsch. med. Wschr., 80,
1449, (1955)
- 11) FRERICHs, H. und W. PULS: Vergleichende Unter-
suchungen zur hypoglykämischen Seruminsulin-
steigernden und UFS-beeinflussenden Wirkung
von beta-cytotropen Antidiabetica an gesunden
Versuchspersonen. Verh.dtsch.Ges.inn.Med., 76,
441 - 445, (1970)

- 12) GORDEN, P., C.M. HENDRICKS, J. ROTH:
Circulating Proinsulin like Components in
man Diabetologica, 10, 469 - 474, (1974)
- 13) GORDEN, P., J. ROTH, C.M. HENDRICKS,
C.R. KAHN: Plasma Proinsulin-Like Components,
Israel Journal of Medical Sciences, 10,
1212 - 1221, (1974)
- 14) HALES, C.N. und P.J. RANDLE: Immunoassay of
Insulin with Insulin Antibody Precipitate.
Bioch. J., 88, 137, (1963)
- 15) HAPP, J., J. BEYER, E. NEST, A. FRÖHLICH,
P.H. ALTHOFF, K. SCHÖFFLING: Blutzucker,
Seruminsulin, unveresterte Fettsäuren und
Wachstumshormon im Tagesprofil von Erwachse-
nen-Diabetikern unter Monotherapie mit ver-
schiedenen Sulfonylharnstoffen. Arzneim.-
Forschung (Drug.Res.) 24, 1228 - 1234, (1974)
- 16) HAUPT, E., J. BEYER, DITSCHUNEIT, P.H. ALTHOFF,
K. SCHÖFFLING: Vergleichende Untersuchungen
über die Wirksamkeit neuerer Sulfonylharnstof-
fe. Verh. dtsh. Ges. f. inn. Med. 76,
430 - 433, (1970)

- 17) HAUPT, E., W. KÖBERICH, J. BEYER, K. SCHÖFFLING:
Pharmacodynamic Aspects of Tolbutamide, Glibenclamide. Glibornuride and Glisoxepide.
I Dose Response with Glucose. Diabetologica
1971, 455
II Repeated Administration in Combination with
Glucose. Diabetologica 7, 449 - 460, (1971)
- 18) HAUPT, E., W. KÖBERICH, C. ROSAK, J. BEYER,
K. SCHÖFFLING: Zur Insulinfreisetzung durch
blutzuckersenkende Sulfonamide und Glucose
bei Erwachsenenendiatetikern. Arzneimittel-
Forschung (Drug.-Res.) 22, 2198 - 2202, (1972)
- 19) HAUPT, E., W. KÖBERICH, C. ROSAK, U. CORDES,
J. BEYER, K. SCHÖFFLING: Zur Frage der Insulin-
sekretion nach oraler und i.v. Applikation ver-
schiedener Sulfonylharnstoffe der 1. und 2. Ge-
neration. Verh. dtsh. Ges. f. inn. Med. (78),
1272 - 1275, (1972)
- 20) HAUSMANN, L., J. KLIMEK, K. KAMPS: Radio-immu-
nologische Proinsulinbestimmung im Serum mit
einer "Insulinspezifischen Protease" aus Ratten-
leber. Endokrin 66, 56 - 66, (1975)
- 21) HAUSMANN, L.: Radioimmunologische Insulinbe-
stimmung für die Klinik.
Diagnostik 7, 21 - 23, (1974)

- 22) HAUSMANN, L., D. KLÄHN, J. KLIMEK, H. KAFFARNIK:
Basale und reaktive Proinsulin- und Insulin-
sekretion bei Frauen mit Übergewicht. Dtsch.
med. Wschr. 100, 284 - 292, (1975)
- 23) KATSOYANNIS, P.G.: The Chemical Synthesis of
Human and Sheep Insulin. Am. J. Med. 40, 652, (1966)
- 24) KIMMEL, J.R. und H.G. POLLOCK: Studies of Human
Insulin from Nondiabetic and Diabetic Pancreas.
Diabetes 16, 687, (1967)
- 25) KUEMMERLE, H.P., E.R. GARRET, R. H. SPITZY:
Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie.
Handbuch d. exp. Pharmakology, Urban Schwarzen-
berg, Mü-Berlin-Wien, 1976, 650 - 660
- 26) LINDALL, A.W., W. MICHAEL, W. STEFFES, E.T.WONG:
Comparison of Insulin and Proinsulin Storages
in an Islet-Adenoma and Adjacent Pancreas Meta-
bolism, 23, 249 - 255, (1974)
- 27) LOUBATIERES, A.: Etude experimentale chez le
chien des accidents nerveux irreversibles
consecutifs à l'hyperglycémie prolongée pro-
voquée par le sulfaisorpropylthiodiazol. 43^e
Congrès des med. alien. neurol. de France.
Montpellier Masson, Paris, (1942)

- 28) LOW, B., W. WARDLE FULLERTON, L. S. ROSEN:
Insulin, Proinsulin a New Crystalline Complex
Nature, 248, 339 - 340, (1974)
- 29) MORGAN, C.R. und A. LAZAROW: Immunoassay of
Insulin Using a Two-Antibody System. Proc.
Soc. Exp. Biol. Med. 110, 29 - 32, (1962)
- 30) OTTO, H., V. HALLE, G. THUM: Changes of Serum
Insulin in Healthy Subjects after Intravenous
and Peroral Application of Glibenclamide
(HB 419). Horm. Metabolic Res. Suppl., 1,
81 - 84, (1969)
- 31) PFEIFFER, E. F.: Handbuch des Diabetes melli-
tus Bd. I, Pathophysiologie und Klinik,
J. F. Lehmann Verlag, München, 660, (1969)
- 32) PFEIFFER, E. F. und S. RAPTIS: Controlled
Extension of Oral Antidiabetic Therapy on
Former Insulin Dependent Diabetics by Means
of the Combined i. v. Glibenclamide-Glucose-
Response-Test. Diabetologica 8, 41 - 47, (1972)
- 33) PFEIFFER, E. F., S. RAPTIS, K. E. SCHRÖDER:
Einmalige i. v. Glibenclamid-Glucose-Bela-
stung als Vorhersagetest. DMW 24, 99, (1974)

- 34) RAPTIS, S., R. M. RAU, K. E. SCHRÖDER,
J. D. FAULHABER, E. F. PFEIFFER: Comparative
Study of Insulin Secretion Following Repeated
Administration of Glucose, Tolbutamide and
Glibenclamide (HB 419) in Diabetic and Non-
Diabetic Human Subjects. Horm. Metab. Res.
Suppl. ad Vol 1, 65 - 72, (1969)
- 35) RASTOGI, G.K., M.K. SINHA, R. J. DASH: Insulin
and Proinsulin Content of Pancreases from
Diabetic and Nondiabetic Subjects. Diabetes, 22,
804 - 807, (1973)
- 36) RENOLD, A. E.: Diskussionsbemerkung zu Pfeiffer,
Fußgänger, Hinz, Katsilambros, Laube: Dynamics
of Insulin- and Glucagonsecretion of the Iso-
lated Perfused Rat Pancreas and Islets Following
and in Presence of Newer Sulfonylureas. Dubach,
U.C.A., Bueckert: Recent Hypoglycemic Sulfonyl-
ureas (Huber, Bern, 1971, 97)
- 37) ROSAK, C., E. HAUPT, J. BEYER, K. SCHÖFFLING:
Investigation of the Antilipolytic Activity of
Sulfonylurea in Man with Indications on Limit
Dosages Concerning Their Insulin-Secreting Pro-
perties. Hormone Metabolic Research, 6,
464 - 470, (1974)

38) ROTH, J., P. GORDEN, PASTAN: "Big Insulin":
A New Component of Plasma Proinsulin Detected
by Immunoassay. Proc. Nat. Acad. Science USA,
61, (1968)

39) ROY, C. C., D. J. SHAPCOTT, D. O'BRIEN:
The Case for an Abnormal Insulin in Diabetes
Mellitus. Diabetologica 4, 111 - 117, (1968)

39a) RUBENSTEIN, A. H., J. L. CLARK, F. MELANI:
Secretion of Proinsulin C-Peptide by Pancreatic
Beta-Cells and its Circulation in Blood.
Nature, 224, 697 - 699, (1969)

40) RUIZ, C. L.; L.L. SILVA, L. LIBENSON:
Contribución al estudio sobre la composición,
química de la insulina. Estudio de algunos
cuerpos sintéticos suluvados con acción hipo-
glicemiante. Rev. Soc. arg. Biol. 6, 134, (1930)

41) SCHÖFFLING, K., E. HAUPT, W. KÖBERICH, J. BEYER:
Klinisch experimentelle Untersuchungen mit
Glisoxepid (BS 4231) und anderen blutzucker-
senkenden Sulfonylharnstoffen. Freiburger
Symposion, 47 - 59, (1971)

- 42) SCHÖFFLING, K., E. HAUPT, J. BEYER:

Klinische Pharmakologie eines neuen blutzucker-senkenden Sulfonamidderivates im Vergleich zu älteren Antidiabetika der ersten und zweiten Generation. Schöffling, K., G. Kroneberg, G. Laudahn, K. Brandau: Pro Diaban, Bericht über ein Symposion in Berlin, 1973, Schattauer-Verlag, 1974, 117 - 134

- 43) SCHÖFFLING, K., E. HAUPT, W. KÜBERICH, J. BEYER:

Neuere Erkenntnisse der Anwendung von blutzucker-senkenden Sulfonamiden der ersten und zweiten Generation. Klin. Wschr., 51, 68 - 77 (1973)

- 44) SCHÜTZ, W.: Die Bestimmung des Blutzuckers mit O-Toluidin im Auto-Analyzer. Ärztl. Lab., 14, 500, (1968)

- 45) STEELE, A. A., J. D. BROWN, D. B. STONE:

Antilipolytic Effect of Porcine Proinsulin. Diabetes, 19, 91-97, (1970)

- 46) STEINER, D. F.: Proinsulin; Triangel, 2,

51 - 60, (1972)

- 47) STEINER, D. F. und P. E. OYER: The Biosynthesis of Insulin and Probable Precursor of Insulin by a Human Islet Cell Adenoma. Proc. Nat. Acad. Science USA, 57, 473 - 480, (1967)
- 48) TIJIOE, T.O. und A. WACKER: Einfluß oraler Antidiabetica auf die Proinsulinsynthese bei der Ratte. Arzneimittel Forschung (Drug.Res.) 22, 1890 - 1892, (1972)

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Hausmann danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Anregungen und seine Beratung bei der Abfassung der Dissertation.

Weiterhin danke ich Herrn Dipl. Math. P. Zöfel vom Rechenzentrum der Philipps Universität Marburg für die Erstellung der Computerberechnungen sowie Frau Mahla für die wertvolle technische Assistenz.

Lebenslauf

Am 17.7.1943 wurde ich in Sarstedt/Hildesheim geboren.

Von 1950 - 1954 besuchte ich die Grundschule in Sarstedt, anschließend die Goetheschule in Hildesheim; dort legte ich im Februar 1963 das Abitur ab.

Meine Ausbildung als Apothekerin begann ich im Frühjahr 1963 mit der zweijährigen praktischen Ausbildung in der Apotheke zur Kugel in Hannover. Nach bestandener pharmazeutischer Vorprüfung in Hannover im Frühjahr 1965 studierte ich im Wintersemester 1965/66 und im Sommersemester 1966 an der Technischen Universität Braunschweig zwei Semester Lebensmittelchemie und ab Wintersemester 1966/67 an der Universität Marburg Pharmazie. Im Frühjahr 1969 legte ich dort das pharmazeutische Staatsexamen ab; im Juni 1971 erhielt ich die Approbation als Apothekerin.

Ab Sommersemester 1969 studierte ich an der Universität Marburg Medizin. Im April 1970 legte ich das Vorphysikum und im März 1971 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach weiteren sechs klinischen Semestern beendete ich im August 1974 das Medizinstudium mit dem medizinischen Staatsexamen. Während der anschließenden sechsmonatigen Medizinalassistentenzeit an der Medizinischen Poliklinik in

Marburg führte ich die Versuche und Messungen der vorliegenden Arbeit durch. Nach zweimonatiger Tätigkeit an der Universitätskinderklinik in Marburg und darauffolgender viermonatiger Tätigkeit in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Berleburg erhielt ich im Dezember 1975 die Approbation als Ärztin.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

in Braunschweig: Cario, Bogen, Hartmann, Popp,
Quinkert, Wannagat

in Marburg: Böhme, Buchholz, Daume,
Dimroth, Exner, Friederichs,
Ganz, Hamelmann, Hensel, Heß,
Hort, Kating, Karlsson, Klaus,
Koransky, Koecke, Linneweh,
List, Martini, Nultsch, Petry,
Riecken, Rohen, Schmidt,
Schleyer, Straub, Thoenes,
Uhlarik

